

Insulina glargina – czy zbliżamy się do zakończenia kontrowersyjnej opowieści?

Prof. dr hab. n. med. Józef Drzewoski

Na łamach styczniowego wydania *Diabetologii* opublikowano wyniki badań Ruitera i wsp. dotyczące ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę leczonych insuliną glarginą (IG).¹ Ta publikacja włącza się w nurt pełnej zaskakujących zwrotów dyskusji dotyczącej tego niezwykle ważnego problemu klinicznego. Próbując uzyskać obiektywną odpowiedź na pytanie o bezpieczeństwo stosowania IG, przeprowadzono analizę danych znajdujących się w holenderskim systemie PHARMO Record Linkage System (PHARMO RLS). Zawiera on informacje o lekach przepisanych określonemu pacjentowi, wydanej ilości, sposobie dawkowania i okresie ich stosowania. Powiązane są one z danymi dotyczącymi głównego i drugorzędowego rozpoznania klinicznego, daty przyjęcia i wypisania ze szpitala zapisanymi w narodowym rejestrze medycznym (Dutch National Medical Register).

Spśród 2,5 miliona osób zarejestrowanych w systemie PHARMO RLS 158 999 osobom między 1 stycznia 1998 roku a 31 grudnia 2008 roku przepisano doustny lek hipoglikemizujący (DLH) lub insulinę. Z tej grupy wyodrębniono 19 377 chorych, którzy spełniając ustalone kryteria, zostali włączeni do badania. Podstawowym warunkiem kwalifikacji było pierwsze wystawienie, po pierwszym czerwca 2000 roku, recepty na IG, inny analog insuliny lub insulinę ludzką choremu w wieku >18 roku życia. Obserwację związku między rodzajem stosowanego preparatu insuliny rozpoczęto od tego punktu startowego, ponieważ w tym dniu wprowadzono IG na rynek holenderski. Do badanej kohorty nie kwalifikowano chorych, u których rozpoznano nowotwór przed pierwszym czerwca 2000 roku lub przed przepisaniem jednego z wymienionych preparatów insuliny. Dla „ujednolicenia” obserwowanej grupy (tylko chorzy na cukrzycę typu 2) z badania wykluczono chorych, których od ustalenia rozpoznania leczono jedynie insuliną. Założono bowiem, że w takiej sytuacji mogli oni chorować na cukrzycę typu 1. Nie kwalifikowano również chorych, którym na 6 miesięcy przed przystąpieniem do badania przepisano jakiegokolwiek preparat insuliny. Uwzględniając możliwy wpływ różnych czynników na uzyskane wyniki, zbierano dane dotyczące: wieku, w któ-

rym po raz pierwszy przepisano insulinę, płci, liczby leków (bez przeciwcukrzycowych) zżywanym na rok przed włączeniem insuliny oraz liczby hospitalizacji. Dla ustalenia czasu trwania cukrzycy ustalano okres stosowania leków hipoglikemizujących przed włączeniem IG i innych preparatów insulinowych. Obliczano ponadto wielkość pierwszej zapisanej dawki dobowej określonego preparatu insuliny oraz dawki zapisanej w całym okresie leczenia. Określano ponadto liczbę dni obserwacji chorego od momentu włączenia do badania do jego zakończenia lub do ostatniego dnia przepisania określonego preparatu insuliny, albo daty pierwszego rozpoznania jakiegokolwiek nowotworu, zgonu uczestnika lub wypadnięcia z bazy PHARMO RLS.

Za główny punkt końcowy przyjęto pierwszą hospitalizację z powodu jakiegokolwiek nowotworu (kody ICD-9: 140-172, 174-209 i 235-239). Za drugorzędowy punkt końcowy przyjęto rozpoznanie jednego z następujących guzów litych: rak jelita grubego, trzustki, piersi, gruczołu krokowego, endometrium, pęcherza moczowego i dróg oddechowych. Nowotwory te wyodrębniono ze względu na zwiększoną lub zmniejszoną częstość ich występowania u chorych na cukrzycę.

W trakcie obserwacji u 878 chorych rozpoznano nowotwór, przy czym 158 było leczonych IG, 423 innymi analogami insuliny, 592 insulinami ludzkimi. Szacowana częstość wystąpienia nowotworu na 1000 pacjentów wynosiła dla IG 11,29, 13,78 dla analogów insuliny i 12,81 dla insuliny ludzkiej. U osób leczonych IG iloraz zagrożeń (hazard ratio, HR) wystąpienia jakiegokolwiek nowotworu był mniejszy niż w przypadku leczenia insuliną ludzką (HR 0,71, 95% przedział ufności [PU] 0,67-0,75). Zagrożenie procesem nowotworowym osób leczonych IG nie zmieniało się istotnie po uwzględnieniu wpływu różnych zmiennych (wiek, płeć, częstość hospitalizacji, stosowane leki, dawki insuliny itd.) (HR 0,75, 95% PU 0,71-0,80). Istotnie statystycznie mniejsze ryzyko rozwoju guza litego u osób leczonych IG dotyczyło przede wszystkim raka jelita grubego. Zagrożenie jakimkolwiek nowotworem u osób leczonych innymi analogami insuliny było również mniejsze niż w przypadku stosowania insuliny ludzkiej (HR 0,85, 95% PU 0,82-0,89).

Z drugiej jednak strony, w grupie leczonej IG zanotowano większe niż w grupie leczonej insuliną ludzką ryzyko raka piersi (HR 1,58, 95% PU 1,22-2,05). Zarówno u osób leczonych IG, jak i innymi analogami insuliny nie wykazano zależności między zastosowaną dawką a wystąpieniem choroby nowotworowej. Dotyczyło to również insuliny ludzkiej.

Profesor Drzewoski jest kierownikiem Kliniki Chorób Wewnętrznych z Oddziałem Diabetologii i Farmakologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, redaktorem działu „Nowe badania kliniczne” i członkiem rady naukowej Diabetologii po Dyplomie

Na podstawie uzyskanych wyników sformułowano następujące wnioski:

- IG zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworów, zwłaszcza raka jelita grubego, w porównaniu do insuliny ludzkiej
- ryzyko nowotworów jest również mniejsze w przypadku stosowania analogów insuliny innych niż IG
- związki między cukrzycą a nowotworami mogą mieć charakter przypadkowy, wynikający z niepożądanego wpływu innych niż preparaty insuliny egzogennej czynników ryzyka
- poważnym argumentem za wykluczeniem związku przyczynowego między stosowaniem IG a niektórymi nowotworami jest brak zależności od dawki
- zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet leczonych IG wskazuje na konieczność dalszych badań.

Komentarz

Praca Ruitera i wsp. jest kolejnym rozdziałem „powieści” o sugerowanym związku leczenia IG z rozwojem niektórych nowotworów. Pierwszy z nich napisano w 2009 roku. Jego kanwą stanowiła publikacja wyników badania Hemkensa i wsp.² Sugerowały one większą częstość rozwoju nowotworów u chorych leczonych IG w porównaniu z częstością u chorych leczonych insulinią ludzką. Wstępna analiza statystyczna wskazywała jednak na mniejsze ryzyko wystąpienia nowotworu u osób leczonych IG. Relacja ta odwróciła się dopiero po skorelowaniu z wielkością stosowanych dawek dobowych. Były one mniejsze u osób leczonych IG niż insulinią ludzką (22 j. vs 37 j.). Iloraz zagrożeń wystąpienia nowotworu u chorych leczonych IG wynosił 1,14 (95% PU 1,05-1,24). Niepokojące sugestie wynikające z badania autorów niemieckich skłoniły redakcję czasopisma *Diabetologia* do natychmiastowego zwrócenia się do innych ośrodków europejskich o przedstawienie ich doświadczeń w tym zakresie. Autorzy brytyjscy nie potwierdzili zwiększonego ryzyka wystąpienia guzów litych, w tym raka piersi, u chorych leczonych analogami insuliny, w tym również IG, w porównaniu z insulinami ludzkimi.³ Znalazło to potwierdzenie w badaniach przeprowadzonych w Szwecji i Szkocji. W przeciwieństwie jednak do cytowanych powyżej spostrzeżeń zanotowano większe ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet leczonych IG niż w przypadku innych preparatów insuliny.^{4,5} Niespójne wyniki tych czterech badań stanowiły wyzwanie do dopisania następnych rozdziałów „powieści” o bezpieczeństwie stosowania IG. Niestety, nie pozwalają czytelnikowi na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Omawiane w nich badania przyniosły ponownie dane, które nie rozstrzygnęły tego niezwykle ważnego zagadnienia klinicznego. I tak, Rosenstock i wsp. wykazali, że IG i insulina ludzka NPH nie różnią się pod względem ryzyka wywołania nowotworu.⁶ Istotnych różnic między częstością występowania wszystkich nowotworów w dużej grupie chorych leczonych IG lub insulinią ludzką nie wykazali również Chang i wsp. Zwrócili jednak uwagę na częstsze występowanie raka trzustki i gruczołu krokowego u mężczyzn leczonych IG.⁷ Mocnych dowodów na brak zagrożenia nowotworem u osób leczonych analogami długodziałającymi (IG i insulinią detemir) dostarczyły dwie metaanalizy przeprowadzone wkrótce po opublikowaniu kontrowersyjnego badania autorów niemieckich.^{8,9} Wnioski wypływające z tych metaanaliz

zostały częściowo wsparte przez Food and Drug Administration. Udostępnione przez FDA tymczasowe dane z toczącego się badania ORIGIN nie wskazują na ryzyko nowotworów u osób leczonych IG.¹⁰

Związek między cukrzycą a nowotworem ma charakter obustronny. Doświadczenie kliniczne sugeruje, że w większości przypadków cukrzyca wyprzedza wystąpienie nowotworu. Rzadziej sekwencja zdarzeń jest odwrotna. Zjawisko to określa się mianem odwrotnej zależności (reverse causality) i dotyczy ono szczególnie raków trzustki i wątroby. Wiadomo, że niektóre czynniki zwiększają ryzyko zarówno T2DM, jak i choroby nowotworowej. Wymienić wśród nich należy: podeszły wiek, płeć, otyłość, małą aktywność fizyczną, rasę, nieodpowiednią dietę, nadużywanie alkoholu i palenie tytoniu. W patogenezie nowotworów u chorych na cukrzycę zwraca się również uwagę na ewentualną rolę insuliny.¹¹ Wsuwane są trzy tezy: stymulujący, hamujący lub neutralny wpływ tego hormonu na rozwój nowotworów.¹² Badanie obserwacyjne przeprowadzone w grupie >62 000 pacjentów w Wielkiej Brytanii wykazało, że insulinoterapia, niezależnie od zastosowanego preparatu, zwiększa prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego, odbytnicy i trzustki w porównaniu z monoterapią metforminą lub połączeniem metforminy z innymi lekami hipoglikemizującymi.³ Obserwacja ta wzmacnia hipotezę, że ryzyko rozwoju nowotworu może być związane z działaniem insuliny, hormonu o potężnym, wielokierunkowym działaniu biologicznym. Oprócz dobrze poznanego wpływu na metabolizm glukozy, lipidów i białek spełnia ona bowiem rolę silnego czynnika wzrostowego. W warunkach fizjologicznych insulina wykazuje właściwości mitogenne, stymuluje proliferację i różnicowanie komórek oraz hamuje apoptozę. Sugeruje się jednak, że w warunkach patologicznych, zwłaszcza związanych z insulinoopornością, hiperinsulinizmem i przewlekłą hiperglikemią, może ona wykazywać działanie promujące rozwój nowotworów. Działanie to może wykazywać zarówno insulina endogenna, jak i egzogenna, niezależnie od rodzaju stosowanego preparatu.³

Niektórzy autorzy uważają, że głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju nowotworu u chorych na cukrzycę jest przewlekła hiperglikemia. Z tego względu stosowanie insuliny w celu obniżenia glikemii, skutkujące redukcją przyswajania glukozy przez komórki nowotworowe, powinno raczej zmniejszyć niż zwiększyć zagrożenie rozwojem i progresją procesu złośliwego.¹² Jest to zatem stanowisko przeciwstawne wobec tych, które wykazują zwiększone zagrożenie rozwojem choroby nowotworowej w przebiegu insulinoterapii.¹³ Nie jest do końca jasne, czy insulina indukuje rozwój nowotworów, czy raczej stymuluje wzrost ognisk obecnych w organizmie człowieka. W tym kontekście interesujące wydają się obserwacje pacjentów pochodzenia azjatyckiego sugerujące, że stosowanie insuliny zmniejsza ryzyko rozwoju raka w tej populacji.¹⁴ Znajduje to potwierdzenie w publikacji zamieszczonej w najnowszym wydaniu *Diabetologii*. Wskazuje ona, że leczenie insulinią, w tym IG, zmniejsza ryzyko rozwoju nowotworu.¹⁵

Sugestie o potencjalnie rakotwórczym działaniu IG opierano na wynikach badań na różnych liniach komórkowych. Wskazały one, że IG znacznie silniej niż insulina ludzka wiąże się i aktywuje receptor IGF-1. Tłumaczyć to może silniejszy wpływ IG niż insuliny ludzkiej na wzrost, proliferację

i oporność komórek raka piersi, jelita grubego i ludzkich fibroblastów na apoptozę.¹⁶ Stymulacja tych procesów wymaga jednak zastosowania dużych stężeń IG, wielokrotnie przekraczających stężenie hormonu we krwi chorych na cukrzycę.

Badania farmakokinetyczne wykazały, że IG podlega w organizmie przemianie prowadzącej do powstania dwóch metabolitów: M1 i M2, strukturalnie podobnych do insuliny ludzkiej.¹⁷ Wykazują one taką samą siłę działania metabolicznego jak związek macierzysty. Wiążą się jednak znacznie słabiej z receptorem dla IGF-1 oraz słabiej go aktywują. Decyduje to o niewielkim wpływie na wzrost i proliferację komórek. Opisane właściwości metabolitów wspierają poglądy tej grupy badaczy i klinicystów, którzy uważają IG za lek bezpieczny i skuteczny.¹⁸ Niektórzy sugerują zależności między dawką IG a ryzykiem nowotworów.² Inni, w tym Ruitera i wsp., sugestii tych nie potwierdzili.¹

Renehan, w artykule redakcyjnym omawiającym wyniki badania Ruitera, zwraca uwagę na liczne słabe strony badań obserwacyjnych pierwszej generacji, które sugerowały związek IG z nowotworami. Dotyczą one między innymi różnorodności ocenianych grup chorych pod względem liczebności, wieku, płci, rasy, czasu trwania cukrzycy i stopnia jej zaawansowania, powikłań, chorób współistniejących, stosowanych leków, czasu trwania obserwacji.

Rozwój nowotworów, zwłaszcza guzów litych, jest procesem długotrwałym i często wyprzedza ujawnienie się cukrzycy. Na wyniki badań epidemiologicznych mają więc wpływ zarówno metody wykrywania nowotworów, jak i czas obserwacji. Dlatego analiza związku rodzaju terapii hipoglikemizującej z nowotworami powinna trwać wiele lat, aby zwiększyć wiarygodność uzyskanych danych. Niezwykle ważne jest również przeprowadzenie prawidłowej analizy statystycznej uzyskanych danych.¹⁹ O znaczeniu tego elementu świadczą między innymi badania Pococka i Smeetha, którzy używając innych procedur statystycznych, podważyli wiarygodność wniosków sformułowanych przez autorów niemieckich o groźnych powikłaniach związanych ze stosowaniem IG.²⁰ Uwzględniając liczne ograniczenia badań epidemiologicznych, niektórzy badacze uważają nawet, że ich wyniki powinny być zweryfikowane (powtórzone) przed publikacją.¹⁵ Zbyt pochopne wnioski mogą okazać się co prawda sensacyjne, ale niestety niewiarygodne.

Badanie Ruitera i wsp. spełnia w dużej mierze wymagania stawiane badaniom obserwacyjnym drugiej generacji. Jest ono bowiem pozbawione sporej liczby wad charakteryzujących wcześniejsze badania. Wzmacnia to obiektywną wartość uzyskanych w nim wyników. Wykazały one, że stosowanie IG i innych analogów insuliny było związane z mniejszym ryzykiem nowotworów ogółem niż w przypadku stosowania insuliny ludzkiej (HR 0,75, 95% PU 0,71-0,80). Stwierdzono równocześnie, że IG zwiększała w sposób zależny od dawki, podobnie jak w cytowanych wcześniej badaniach szkockim i szwedzkim, ryzyko raka piersi (HR 1, 58, 95% PU 1,22- 2,05).¹ Związek między dawką IG a rakiem piersi u kobiet chorych na T2DM znajduje również potwierdzenie w wynikach analizy danych zebranych w Wielkiej Brytanii przez Suissa i wsp. Sugerują one, że stosowanie IG przez pięć lat nie zwiększało częstości występowania nowotworu. Ryzyko wzrastało jednak, jeżeli była ona stosowana dłużej.²¹ Przeczą temu wyniki badania van

Staa i wsp. wskazujące, że ryzyko raka u chorych leczonych IG zmniejsza się wraz z wydłużeniem czasu jej stosowania.¹⁵

Zdecydowana większość przytoczonych badań udowadnia, że IG nie zwiększa częstości występowania nowotworów. Niektóre sugerują, że lek ten może zwiększać ryzyko niektórych typów nowotworów, zwłaszcza raka piersi u kobiet. Należy podkreślić jednak, że cała gama różnych czynników determinuje ryzyko tej niebezpiecznej patologii. Wymienić wśród nich można: wiek i stan hormonalny kobiety, stosowanie leków hormonalnych, otyłość, palenie tytoniu.

Wszystko wskazuje na to, że w końcowej fazie pisania jest prawdopodobnie ostatni rozdział tej pasjonującej „powieści”. Na jego opublikowanie oczekują wszyscy, którzy mają do czynienia z cukrzycą – badacze, lekarze i ich pacjenci. Pierwszy jego element będą stanowiły wyniki badania Blina i wsp. opublikowane w marcowym wydaniu *Diabetologii*. Wykazały one, że u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych IG częstość zgonów i nowotworów była o blisko 50% mniejsza w porównaniu z insulinami ludzkimi.²² Treść tego ostatniego rozdziału mają stanowić również wyniki zakończonego retrospektywnego badania The Northern European Study. Objęło ono ponad 10 000 chorych na cukrzycę w wieku >18 lat leczonych insuliną w Szwecji, Norwegii, Danii, Finlandii i Szkocji. Głównym celem badania było porównanie ryzyka raka piersi u kobiet, raka gruczołu krokowego oraz raka jelita grubego u dorosłych obojga płci stosujących IG, leczonych insuliną ludzką oraz wszystkimi innymi insulinami ogółem. Ostatni rozdział zawierać będzie ponadto wyniki retrospektywnego badania amerykańskiego obejmującego 69 970 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie insuliną NPH oraz 25 800 leczonych IG. Celem tego badania jest porównanie ryzyka raka piersi, gruczołu krokowego i jelita grubego u chorych stosujących IG w porównaniu do stosujących insulinę NPH. Wyniki obu badań mają być oficjalnie przedstawione na zbliżającym się kongresie ADA (czerwiec 2012 roku). Rozdział dopełnią wyniki metaanalizy prof. Boyle’a przedstawione na kongresie IDF, który odbył się w grudniu 2011 roku w Dubaju. Metaanaliza objęła praktycznie wszystkie badania epidemiologiczne i obserwacyjne analizujące związek między IG a nowotworami. Udowodniła ona, że sumaryczne ryzyko wystąpienia nowotworów, w tym raka piersi, jest o 13% mniejsze u chorych leczonych IG niż innymi rodzajami insuliny. Nie można zatem wykluczyć, że już wkrótce, po opublikowaniu najnowszych badań, „powieść” o IG zakończy się rozdziałem, który definitywnie sformułuje wniosek o bezpieczeństwie jej stosowania.

Podsumowanie

U chorych na cukrzycę obserwuje się zwiększoną częstość występowania określonych typów nowotworów. Związek między tymi patologiami nie jest jednak w pełni wyjaśniony. Wśród licznych czynników odpowiedzialnych za to zjawisko ważną rolę przypisuje się oprócz samej cukrzycy również: otyłości, insulinooporności, hiperinsulinizmowi, stresowi oksydacyjnemu związanemu z hiperglikemią oraz niektórym lekami hipoglikemizującym. W ostatnim okresie podejrzenie o promowanie rozwoju nowotworów u chorych na cukrzycę skierowano na jeden z długodziałających analogów insuliny ludzkiej. Krytyczne uwagi dotyczące jakości badań,

zwłaszcza autorów niemieckich, podważyły wiarygodność tych obserwacji. Zostały one wzmocnione nowymi danymi napływającymi z prowadzonych badań epidemiologicznych drugiej generacji. Nie potwierdzają one zdecydowanie zwiększonego zagrożenia nowotworami u chorych leczonych IG. Ze względu jednak na pojawiające się sprzeczne informacje o związku IG z rakiem piersi u kobiet zajęcie ostatecznego stanowiska dotyczącego relacji między insulinoterapią a ryzykiem rozwoju tego specyficznego nowotworu wymaga prowadzenia dalszych badań.

Należy podkreślić jednak, że eksperci w Europie i Stanach Zjednoczonych, uwzględniając nieprzekonywującą siłę danych sugerujących związek IG z ryzykiem nowotworów, nie widzą obecnie żadnego uzasadnienia dla zmiany wskazań do stosowania tego długodziałającego analogu insuliny. Nie widzą również potrzeby wprowadzenia jakichkolwiek nowych aktów regulacyjnych dotyczących tego produktu.

Piśmiennictwo

1. Ruitter R et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia*. 2012; 55:54-62.
2. Hemkens LG et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:1732-44.
3. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 1766-77.
4. Jonasson JM, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009; 52: 1745-54.
5. Colhoun HM; SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*. 2009;52:1755-65.
6. Rosenstock J, et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009;52:1971-73.
7. Chang CH et al. Cancer Risk Associated with Insulin Glargine among Adult Type 2 Diabetes Patients - A Nationwide Cohort Study. *Plos One*. 2011;6(6):e21368.
8. Dejgaard A et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2009;52:2507-12.
9. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009;52:2499-2506.
10. Gerstein H et al. Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention. Origin Trial Investigators. *Am Heart J*. 2008;155:26-32.
11. Giovannucci E et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1674-85.
12. Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers? *JAMA*. 2010;303:446-447.
13. Bowker SL et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care*. 2006;29:254-58.
14. Yang X, Ko GT, So WY, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of neoplasia in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes*. 2010;59:1254-60.
15. van Staa TP, Patel D, Gallagher AM et al. Glucose-lowering agents and the patterns of risk for cancer: a study with the General Practice Research Database and secondary care data. *Diabetologia*. 2012; 55:654-65.
16. Kurtzhals P et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.
17. Kuerzel GU et al. Biotransformation of insulin glargine after subcutaneous injection in healthy subjects. *Curry Med. Res Opin*. 2003;19:34-40.
18. Sommerfeld MK et al. In vitro metabolite and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *Plos One*. 2010;5:e9540.
19. Renchan AG. Insulin analogues and cancer risk: the emergence of second generation studies. *Diabetologia*. 2012;55:7-9.
20. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet*. 2009; 374: 511-3.
21. Suissa A et al. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia*. 2011;54:2254-62.
22. Blin P i wsp. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia*. 2012;55: 644-53