

Insulinoterapia a ryzyko rozwoju raka w cukrzycy

Julia Platts

Consultant in diabetes and medicine, University Hospital of Llandough, Cardiff, Wielka Brytania

Insulin therapy and cancer risk in diabetes mellitus

Clinical Medicine 2010;10(5):509-512

Tłum. dr n. med. Krzysztof Kurek

Wcukrzycy typu 2 zwiększone jest ryzyko rozwoju raka, szczególnie raka trzustki, piersi i okrężnicy.¹ Zależność ta może być wieloczynnikowa, może być związana z otyłością, insulinoopornością lub hiperglikemią. Na przykład występowanie raka okrężnicy koreluje z otyłością, hiperglikemią, zespołem metabolicznym, hipertriglicydemią, stosowaniem insuliny i zwiększonym stężeniem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF – *insulin-like growth factor*).²

Leczenie cukrzycy Metformina

Leki stosowane w cukrzycy mogą zwiększać lub zmniejszać związane z tą chorobą ryzyko raka. Wskazują na to wyniki populacyjnych badań kohortowych, w których wykazano zwiększoną umieralność z powodu nowotworów złośliwych wśród osób leczonych insuliną lub pochodnymi sulfonilomocznika w porównaniu z pacjentami otrzymującymi metforminę.³ Może to wynikać ze szkodliwego wpływu sulfonilomocznika i insuliny bądź z ochronnego działania metforminy. Badania pilotażowe indeksowane w bazie danych na temat cukrzycy wskazują na tę ostatnią zależność.⁴ Możliwym mechanizmem ochronnego działania metforminy jest pobudzenie kinazy białkowej aktywowanej przez monofosforan adenozyliny, która może hamować rozwój guza.

Analogi insuliny

Przerzywana suplementacja egzogennej insuliny jest często niewystarczająca do zaspokojenia fizjologicznych potrzeb pacjentów z cukrzycą, co powoduje hiperglikemię bądź hipoglikemię. Analogi insuliny powstały w wyniku modyfikacji insuliny ludzkiej, polegającej na podstawieniu niektórych aminokwasów i dodaniu pewnych sekwencji w celu opóźnienia lub przyspieszenia wchłaniania insuliny oraz wydłużenia lub skrócenia czasu jej działania (ryc. 1). Wśród analogów wyróżnia się insuliny krótko i długo działające (tab.). W Anglii najczęściej przepisywaną insuliną krótko działającą jest aspart, zaś długo działającą – glargina (ryc. 2).⁶ Jeśli pod wpływem tych insulin dochodzi do wzrostu mitogenności, może to mieć istotne znaczenie dla większości pacjentów, ponieważ leki te stosuje się zwykle przez wiele lat.

Analogi insuliny a rozwój raka

Możliwą zależność pomiędzy analogami insuliny a indukowaniem wzrostu komórek nowotworowych można uzasadnić teoretycznie. Czynnikiem przyspieszającym rozwój guza może być wzrost powinowactwa do receptora dla insuliny lub receptora dla IGF-I. Z niektórych badań *in vitro*⁷ wynika, że insuliny glargina, detemir i lispro charakteryzują się aktywnością proliferacyjną i antyapoptotyczną w hodowlach komórek rakowych. Glargina ma 6-8-krotnie większe powinowactwo do receptora dla IGF-I niż insulina ludzka.⁸

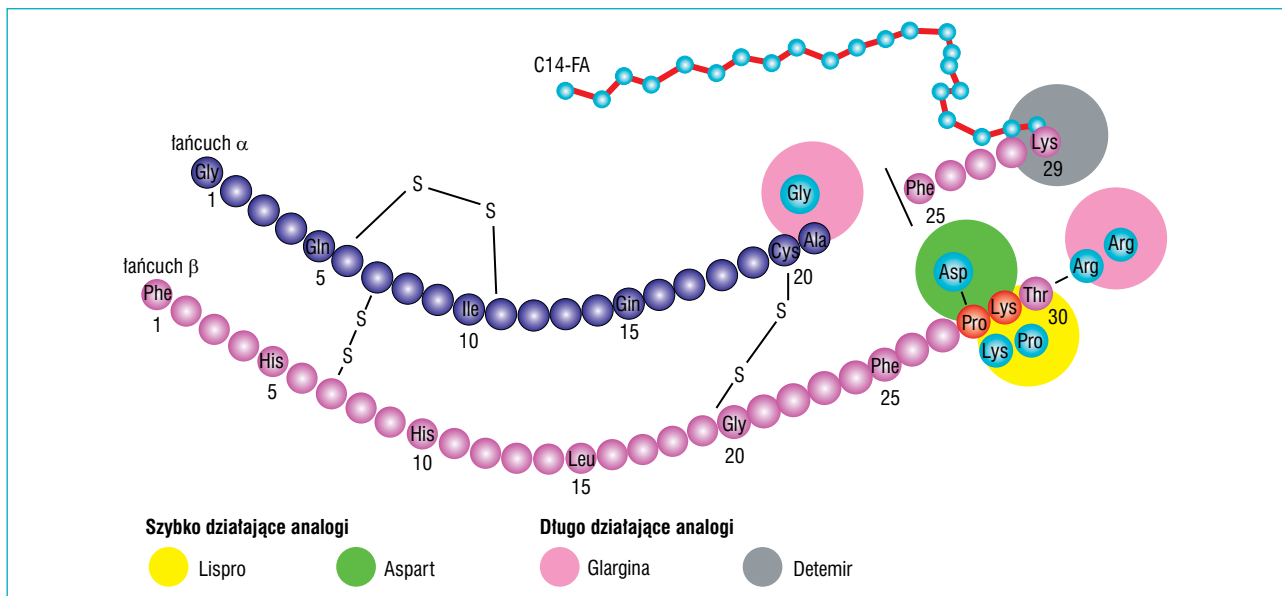
Pierwszy z opracowanych analogów insuliny – B10Asp – został wycofany w fazie przedrejestracyjnej z powodu zależnego od dawki wzrostu zapadalności na gruczolakoraki gruczołów mlecznych u szczurów.⁹ Analog ten charakteryzował się 6-krotnie zwiększonym powinowactwem do receptora dla IGF-I w porównaniu z insuliną ludzką i wolną dysocjacją od receptora dla insuliny, przez co mógł mieć działanie mitogenne.

Badania obserwacyjne

W 2009 r. opublikowano wyniki czterech retrospektywnych badań obserwacyjnych, w których analizowano zależność między stosowaniem analogów insuliny a rozwojem nowotworów złośliwych.¹⁰⁻¹³

Kluczowe zagadnienia

- Cukrzyca typu 2 zwiększa ryzyko raka; pacjenci powinni otrzymać poradę lekarską dotyczącą modyfikacji stylu życia w celu zmniejszenia tego ryzyka.
- Z badań obserwacyjnych wynika, że metformina chroni przed rakiem i powinna być traktowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 i jeśli to możliwe, dodawana do innych metod terapii.
- Zależność pomiędzy stosowaniem analogów insuliny a zwiększonym ryzykiem raka wymaga dalszych badań.
- Tylko wieloletnia obserwacja nowych metod leczenia może dostarczyć przekonujących dowodów, że nie zwiększają one ryzyka raka.



Rycina 1. Opracowanie analogów insuliny poprzez modyfikację insuliny ludzkiej w celu zmiany stopnia jej wchłaniania i aktywności. Za zgodą MacMillan Publishers Ltd: Drug Discovery © 2002.⁵

Wyniki badania obserwacyjnego dużej kohorty pacjentów¹⁰ wzbudziły obawy o bezpieczeństwo stosowania glarginy. Ta pojedyncza publikacja mogła doprowadzić do szkodliwego i nieuzasadnionego zarzucenia powszechnie stosowanej wcześniej metody leczenia. Do weryfikacji wyników tej pracy powołano specjalny zespół doradczy,¹⁴ który zdecydował o konieczności przeprowadzenia trzech kolejnych badań poświęconych temu zagadnieniu.¹¹⁻¹³

Badanie niemieckie

W oryginalnym niemieckim badaniu¹⁰ analizowano dane gromadzone na potrzeby ubezpieczeniowe. Oceniano cztery różne insuliny (glarginę, lispro, aspart i insulinę ludzką), przy czym z badania wykluczono pacjentów stosujących jednocześnie więcej niż jeden rodzaj insuliny. Stwierdzono korelację pomiędzy dawką insuliny a ryzykiem raka. W nieskorygowanej analizie, bez uwzględnienia dawki, insulina ludzka zwiększała ryzyko raka. Po uwzględnieniu różnic pod względem dawek ryzyko to odwróciło się i zanotowano zależny od dawki wzrost ryzyka raka związany ze stosowaniem glarginy w porównaniu z insuliną ludzką. Dodanie metforminy lub innego doustnego leku hipoglikemizującego nie zmniejszało tego ryzyka. Badanie to poddano krytyce, wskazując na możliwą odwrotną zależność przyczynowo-skutkową: osoby z grupy stosującej glarginę mogły mieć celowo zmniejszoną dawkę insuliny, a w konsekwencji wyższe stężenie glukozy, ponieważ były zakwalifikowane do grupy o większym ryzyku, także w kontekście ryzyka wystąpienia innych chorób, w tym związanej z chorobą nowotworową. Ponadto do badania kwalifikowano chorych na cukrzycę zarówno typu 1, jak i 2. Jest mało prawdopodobne, żeby osoby z cukrzycą typu 1 otrzymywały glarginę w monoterapii, mogły natomiast otrzymywać samą insulinę ludzką lub sam krótko działający analog (w pompie). To z kolei mogło zwiększać odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie stosującej glarginę.

Poza tym u pacjentów z cukrzycą typu 2 częściej występuje insulinooporność, a zatem ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego jest wyższe.

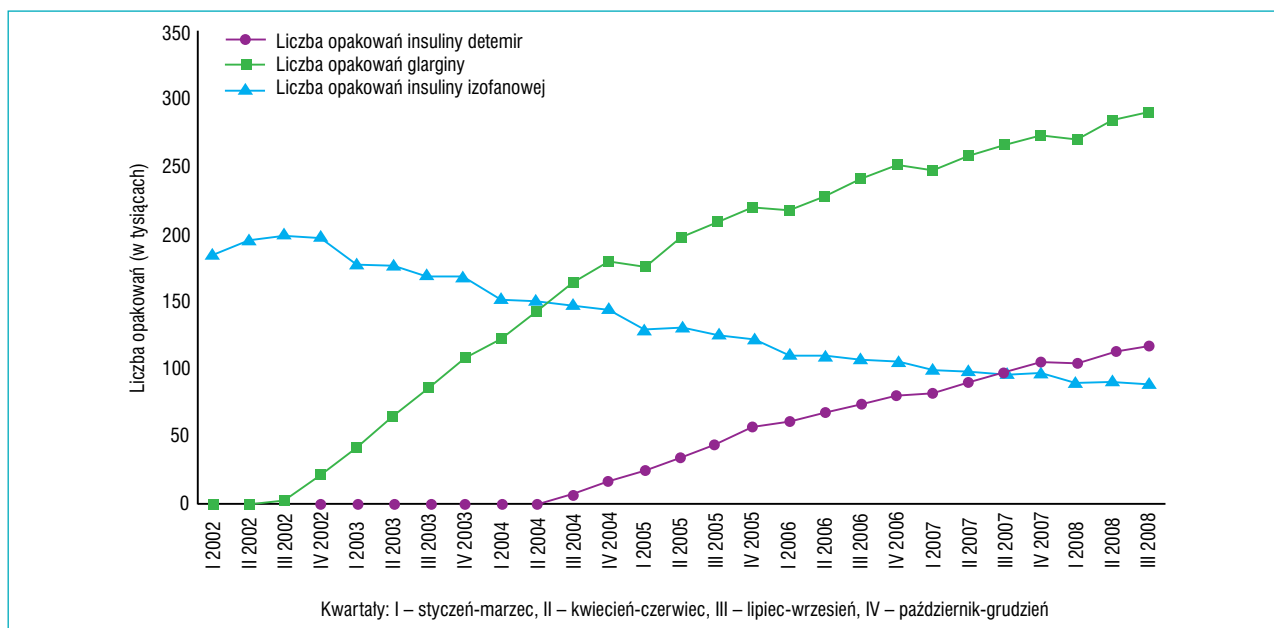
Dane brytyjskie

W Wielkiej Brytanii ryzyko raka u pacjentów przyjmujących metforminę w monoterapii, pochodną sulfonilomocznika w monoterapii lub metforminę w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, jak też stosujących różne schematy leczenia z różnymi insulinami oceniano na podstawie analizy danych z podstawowej opieki zdrowotnej, gromadzonych przez Health Information Network.¹¹ Wykazano podwyższone ryzyko występowania litych guzów u osób leczonych zarówno insuliną, jak i pochodnymi sulfonilomocznika w porównaniu ze stosującymi metforminę.

Należy podkreślić, że te schematy nie zwiększały bezwzględnego ryzyka raka, a jedynie w porównaniu ze stosowaniem metforminy. Ponadto dodanie metforminy do pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny neutralizowało ryzyko raka. Analogi insuliny nie zwiększały ryzyka rozwoju raka w porównaniu z insuliną ludzką. Metformina zmniejszała ryzyko raka trzustki i okrężnicy, ale nie raka piersi i gruczołu krokowego.

Badanie szkockie

Do analizy omawianego problemu w Szkocji wykorzystano ogólnokrajową bazę danych.¹² Pacjentów leczonych insuliną podzielono na tych, którzy otrzymywali: wyłącznie glarginę, glarginę z inną insuliną (różnymi rodzajami insuliny ludzkiej i analogów insuliny) lub dowolnego rodzaju insulinę z wyłączeniem glarginy. Ogólnie nie zaobserwowano zwiększenia ryzyka nowotworu złośliwego u osób stosujących glarginę w porównaniu z tymi, które jej nie przyjmowały. W pogłębionej analizie wykazano zwiększoną zachorowalność na raka i zwiększone występowanie



Rycina 2. Od 2002 r. coraz częściej przepisywana jest glargina, rzadziej natomiast insulina ludzka. Zamieszczono za zgodą autorów 6. pozycji piśmiennictwa. Copyright © 2009; The Health and Social Care Information Centre. Wszystkie prawa zastrzeżone.

raka piersi u osób leczonych glarginą w monoterapii w porównaniu z osobami otrzymującymi glarginę w skojarzeniu z innymi insulinami. Pacjenci z grupy stosującej glarginę w monoterapii byli starsi i charakteryzowali się gorszą kontrolą glikemii. Znów mogło to odzwierciedlać błąd alokacji, polegający na stosowaniu przez pacjentów w gorszym stanie zdrowia glarginy, przyjmowanej raz dziennie – prostego schematu leczenia obniżającego ryzyko hipoglikemii. Jeśli ekspozycja na glarginę jest szkodliwa, trudno domniemywać, w jaki sposób dodanie innej insuliny mogłoby zmniejszyć ryzyko z nią związane.

Badanie szwedzkie

W badaniu szwedzkim schematy leczenia insuliną, podobne jak w analizie ze Szkocji, oceniano w oparciu o dane z ogólnokrajowego rejestru.¹³ Stwierdzono zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet stosujących glarginę w monoterapii w porównaniu z kobietami stosującymi inne insuliny. Znów, o ile nawet glargina ma szkodliwe działanie, to nie jest jasne, dlaczego ryzyko raka piersi w przypadku monoterapii jest wyższe niż w grupie osób stosujących glarginę z innymi insulinami. Kolejny raz nie można więc wykluczyć błędu alokacji.

Metaanaliza wyników badań

W metaanalizie wyników badań z randomizacją i grupą kontrolną, sponsorowanej przez producenta, w której oceniano, czy insulina detemir zwiększa ryzyko raka, nie znaleziono dowodów na istnienie takiej zależności.⁹ Całkowita zapadalność na raka w metaanalizie była niska, co prawdopodobnie miało związek z kryteriami włączenia. W większości analizowanych badań w oparciu o kryteria wykluczenia nie brały udziału osoby z chorobami nowotworowymi.

Omówienie wyników badań

Odpowiedź na niejednoznaczne wyniki omawianych badań była ostrożna. Powszechnie wiadomo, że nawet jeśli zależność istnieje, to nie dysponujemy dowodami potwierdzającymi jej przyczynowo-skutkowy charakter. Zawsze istnieje ryzyko błędu alokacji. Można go uniknąć tylko dzięki zastosowaniu losowego doboru pacjentów. Ponadto czas ekspozycji na insuliny w badaniach był krótki, co zmniejsza prawdopodobieństwo istnienia zależności przyczynowo-skutkowej pomiędzy stosowaniem insuliny a rozwojem raka i wskazuje na możliwość występowania utajonych postaci nowotworów. Kolejnym czynnikiem zakłócającym może być wcześniejsza ekspozycja na doustne leki hipoglikemizujące, a także stosowanie różnych standardów wykrywania utajonych postaci nowotworów (np. programy badań przesiewowych w kierunku raka piersi) w poszczególnych krajach.

Ryzyko raka związane z nowszymi metodami leczenia

Obawy o zwiększanie ryzyka raka dotyczą nie tylko najbardziej ugruntowanych metod leczenia. Badaniom pod kątem zwiększania mitogenności poddano również nowsze metody terapii cukrzycy typu 2. Nie udało się jeszcze wykazać korelacji z rozwojem raka w przypadku żadnego z nowszych leków, jednak może to wynikać ze zbyt krótkiej ekspozycji, dlatego wskazany jest stały nadzór.

Sytagliptyna

Wpływ sytagliptyny, inhibitora peptydazy dipeptydylowej IV, oraz metforminy na czynność komórek β oceniano na modelu zwierzęcym. Stwierdzono wzmoczony obrót komórek wyściełających drogi trzustkowe, jak również wzmoczoną metaplastację, będące czynnikami ryzyka rozwoju raka trzustki.¹⁵ Dodanie metforminy zapobiegało proliferacji komórek przewodów trzustkowych.

Tabela. Analogi insuliny		
Analogi	Insulina	Modyfikacja insuliny ludzkiej
Krótko działające	Aspart	Insulina ludzka iB28Asp
	Lispro	Insulina ludzka B28Lys, B29Pro
	Glulizyna	Insulina ludzka B3Lys, B29Glu
Długo działające	Glargina	Insulina ludzka A21Gly, B31Arg, B32Arg
	Detemir	Insulina ludzka B29Lys (ϵ -tetradekanoilo)desB30

Liraglutyd

Badania na myszach i szczurach, którym podawano liraglutyd, analog glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1 – *glucagon-like peptide-1*), wskazywały na zwiększone ryzyko ogniskowej hiperplazji komórek C tarczycy oraz guzów z tych komórek, co może sugerować zwiększone ryzyko rozwoju raka rdzeniastego tarczycy. Niemniej fizjologia tarczycy u gryzoni i ludzi różni się. U gryzoni komórki C w tarczycy są liczniejsze i charakteryzują się ekspresją receptora GLP-1, którego aktywacja generuje wytwarzanie cyklicznego monofosforanu adenozy, co ostatecznie prowadzi do uwolnienia kalcytoniny. Ta ostatnia jest wykorzystywana w praktyce klinicznej jako biomarker raka rdzeniastego tarczycy.

U wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach stężenie kalcytoniny było prawidłowe.¹⁶

Wnioski

Istnieje związek pomiędzy występowaniem cukrzycy typu 2 a rozwojem raka i mamy wystarczająco silne sygnały, żeby domagać się przeprowadzenia dalszych badań nad ewentualnym mitogennym wpływem analogów insuliny i możliwymi niekorzystnymi następstwami nowszych metod leczenia – to najważniejszy wniosek, jaki należy wyciągnąć z przedstawionych badań.

Możliwe działanie przeciwnowotworowe metforminy jest ciekawym tematem badawczym w świecie onkologii. Brakuje dowo-

dów, które uzasadniałyby modyfikację aktualnych standardów postępowania. Zgodnie z większością obowiązujących zaleceń metforminę należy traktować jako lek pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2. Istnieją wiarygodne dowody na jej korzystny wpływ na układ krążenia.¹⁷ Dowody uwzględnione w niniejszym opracowaniu wskazują, że metformina chroni też przed rakiem. To

wzmacnia jej pozycję w leczeniu pierwszego rzutu i wskazuje na zasadność dodawania tego leku do terapii, jeśli tylko jest to możliwe.

Adres do korespondencji: Dr J. Platts, University Hospital of Llandough, Penarth, Cardiff CF64 2XX, UK

© Copyright 2011 Royal College of Physicians i Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159:1160-7.
2. Giovannucci E, Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology* 2007;132:2208-25.
3. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, et al. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
4. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
5. Owens DR. New horizons – alternative routes for insulin therapy. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:529-40.
6. Prescribing for Diabetes in England: An Update, 2002-2008. Analysis of volume, expenditure and trends. Report from the National Diabetes Information Service and the Yorkshire and Humber Public Health Observatory (YHPHO) 2009.
7. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:41-9.
8. Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
9. Dejgaard A, Lynggaard H, Røstam J, 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.
10. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
11. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
12. 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.
13. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
14. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
15. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. *Diabetes* 2009;58:1604-15.
16. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide – the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Eng J Med* 2010;362:774-7.
17. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.



Komentarz:

prof. dr hab. med.
Janusz Gumprecht
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Diabetologii
i Nefrologii, Śląski Uniwersytet
Medyczny, Zabrze

Powszechnie wiadomo, że u chorych na cukrzycę typu 2 częstość występowania nowotworów, zwłaszcza raka trzustki, raka piersi i raka jelita grubego, jest wyższa niż w populacji ogólnej. Wśród przyczyn tego stanu wymienia się m.in. współistniejącą otyłość, insulinooporność czy też przewlekłą hiperglikemię. W 2009 r. pojawiła się jednak dodatkowa sugestia, szeroko komentowana i dyskutowana do dziś, wskazująca, że insulina i jej analogi (a zwłaszcza jeden z długo działających analogów – glargina) – leki uchodzące za kluczowe i dotychczas uznawane za bezpieczne, zwiększają ryzyko występowania nowotworów. Punktem wyjścia burzliwej dyskusji było opublikowanie na łamach czasopisma „Diabetologia” wyników kilku badań obserwacyjnych, które sugerowały występowanie podwyższonego ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe wśród chorych na cukrzycę typu 2 stosujących glarginę, po uwzględnieniu różnic

w stosowanych dawkach insuliny, w stosunku do osób stosujących insuliny ludzkie. Co więcej, wzrost ryzyka związany był z dawką glarginy, i wynosił odpowiednio 9% dla dawki dobowej 10 j.m., 19% dla dawki dobowej 30 j.m. i 31% dla dawki dobowej 50 j.m. Opublikowane dane były jednak sprzeczne: badania przeprowadzone w Niemczech i Szwecji sugerowały, że stosowanie glarginy u chorych na cukrzycę typu 2 może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka raka piersi i jelita grubego, wyniki dwóch pozostałych analiz takiego związku nie potwierdziły. Należy w tym miejscu podkreślić, że liczba osób, które zachorowały na nowotwory złośliwe, była w wymienionych badaniach bardzo mała i nie można tym samym wykluczyć wpływu wielu różnych czynników, innych niż insulina, które mogły przyczynić się do częstszego występowania nowotworów w obserwowanej grupie osób z cukrzycą.

Odkrycie insuliny, jedno z najważniejszych wydarzeń w medycynie XX wieku, stało się milowym krokiem w historii leczenia cukrzycy, zapoczątkowując trwającą do dziś erę insulinoterapii. Ponadto postęp w zakresie metod biologii molekularnej i inżynierii genetycznej umożliwił uzyskanie zmodyfikowanych preparatów insuliny, które w porównaniu do klasycznych insuliny ludzkiej lepiej odtwarzają warunki fizjologiczne. Wpływ zmodyfikowanych cząsteczek insuliny na receptory rodził jednak pytanie o biologiczne konsekwencje tego oddziaływania, zwłaszcza w aspekcie wystąpienia zwiększonej aktywności mitogennej insuliny. Obawy o wystąpienie tego niekorzystnego zjawiska pojawiły się po uzyskaniu wyników badań *in vivo* na samicach szczurów, którym podawano szybko działający analog insuliny aspart B10. Po 12 mie-

siącach terapii wykazano zależne od zastosowanej dawki zwiększenie występowania nowotworów gruczołów sutkowych, zarówno łagodnych gruczolaków włókniako-nabłonkowych, jak i gruczolakoraków złośliwych. Silniejsze właściwości mitogenne tej insuliny wykazano również w badaniach *in vitro* na liniach komórkowych wysp β trzustki mysich embrionów oraz na liniach komórkowych ludzkiego nabłonka gruczołu sutkowego.

Insulina aspart B10 charakteryzowała się 3,5-krotnie większym powinowactwem do receptora insulinowego, 9-krotnie większym powinowactwem do receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu I (IGF-I – *insulin-like growth factor I*) oraz 9-krotnym zwiększeniem właściwości mitogennych w porównaniu do insuliny ludzkiej. Początkowo uważano, że efekt mitogeny tej insuliny związany jest głównie z większym powinowactwem do receptora IGF-I. Potwierdzenie tej teorii uzyskano w badaniach na liniach komórkowych pochodzących ze szczyrej mięśniówki gładkiej aorty, gdzie insulina aspart B10 z siłą zbliżoną do IGF-I stymulowała proces autofosforylacji IGF-I, syntezy DNA i proliferacji komórkowej. Z drugiej strony zauważono jednak, że insulina ta aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne związane zarówno z receptorami insulinowymi, jak i receptorami dla IGF-I. Insulina aspart B10 przyczyniała się do wydłużenia czasu trwania procesów komórkowych, który mierzono poprzez ocenę występowania przedłużonego stanu fosforylacji podjednostki β receptora insulinowego, substratu dla receptora insulinowego (IRS – *insulin receptor substrate*) oraz białek Shc. Konsekwencją tych zjawisk było zwiększenie właściwości mitogennych oraz 2-4-krotne zwiększenie działa-

nia metabolicznego aspartu B10 w stosunku do insuliny natywnej. Okazało się również, że zmiana struktury insuliny w obrębie N-końcowych obszarów łańcucha β powodowała zaburzenie specyfiki wiązania insuliny z jej receptorem oraz wiązanie dwóch cząsteczek insuliny z tym samym receptorem.

Ze względu zatem na fakt, że modyfikacja cząsteczki insuliny może istotnie zmienić zarówno jej aktywność metaboliczną, jak i mitogenną, dużo uwagi poświęca się bezpieczeństwu stosowania analogów insuliny. Jednak badania obserwacyjne, sugerujące wzrost ryzyka nowotworów w wyniku stosowania jednego z długo działających analogów insuliny dostępnych na rynku, glarginy, nie dostarczają jednoznacznych danych potwierdzających wspomniane zagrożenie i od początku były szeroko krytykowane ze względu na błędy w zastosowanej metodyce badań i interpretacji uzyskanych wyników. W wielu kolejnych publikacjach próbowano udowodnić, że nie ma powodów do niepokoju i pacjenci otrzymujący dostępne na rynku preparaty insulin analogowych mogą czuć się bezpiecznie, a rozpowszechnianie informacji budzących niepokój nie ma uzasadnienia. Z drugiej jednak strony sprzeczne dane wymagają przeprowadzenia dobrze zaplanowanych badań prospektywnych z randomizacją, które ostatecznie ocenią ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych u chorych na cukrzycę stosujących glarginę. Należy mieć nadzieję, że planowane na grudzień 2011 r. ogłoszenie wyników badania The Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention (ORIGIN) rozstrzygnie jednoznacznie istniejące wątpliwości.