

Cancer är vanligare vid diabetes

Kanske spelar själva behandlingen också en roll



PETER M NILSSON, professor, överläkare, institutionen för kliniska vetenskaper, akutcentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö Peter.Nilsson@med.lu.se



BJÖRN ELIASSON, docent, överläkare, Diabetescentrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Diabetes mellitus och cancer är folksjukdomar som påverkar sjukvården och det dagliga livet för 100 000-tals svenskar. Folkhälsorapport 2009 indikerar att det finns en stigande andel individer med typ 2-diabetes [1], främst som ett resultat av en åldrande befolkning men även på grund av sänkningen av den diagnostiska gränsen för diabetes sedan 1998. Stigande ålder är dessutom en gemensam riskfaktor för de flesta cancersjukdomar, med få undantag.

Flera epidemiologiska observationsstudier har nyligen uppmärksammat att det finns en ökad cancerförekomst hos patienter såväl med typ 1- som typ 2-diabetes, men också att cancer förekommer i varierande grad vid olika diabetesbehandlingar i den senare gruppen [2].

Mycket talar således för att vissa former av cancer är vanligare vid diabetes, tex pankreas-, bröst- och koloncancer [2]. Det har varit kontroversiellt om risken för prostatacancer påverkas av diabetes, och olika studier har angivit motsägande fynd. En aktuell metaanalys talar dock för att det inte föreligger någon överrisk för denna cancertyp, snarare en liten underrisk. Det skulle kunna förklaras av att prostatacancer i första hand är den gamle mannens sjukdom och att hög ålder i kombination med annan sjukligheten försvagar analysen av ett eventuellt orsakssamband [3].

Även mortalitet i cancer tycks ökad
 Vad skulle kunna vara orsaken till en

öklad cancer risk vid diabetes? Förutom biologiska förklaringsmodeller – sambanden med tidigt åldrande, fetma, insulinresistens och kronisk inflammation – skulle upprepade läkarkontakter kunna bidra till att cancer upptäcks oftare eller tidigare, i likhet med vad man finner för andra grupper av patienter med kroniska sjukdomar.

En möjlig bakomliggande patogentisk faktor har föreslagits vara det trofiska och mitogena inflytandet av tex förhöjda nivåer av insulin eller IGF-1 (insulinliknande tillväxtfaktor 1), liksom insulinets stimulerande effekt på dessa hormoners receptorer [4].

En sådan effekt skulle kunna leda till att redan existerande cancer celler lättare och snabbare kan proliferera och tillväxa i antal för att till slut ge upphov till en symtomgivande tumör. Insulin förefaller inte vara onkogent i sig men däremot mitogent på friska och sjuka celler.

Data talar för att även mortaliteten i cancer är ökad vid diabetes, vilket indikerar att något i diabetessjukdomens genes kan vara av betydelse för såväl allvarlighetsgrad som progressivitet av en etablerad cancer.

Möjligt samband med insulin glargin

En kontroversiell fråga som kommit i fokus under senare tid är om och i vilken utsträckning olika läkemedelsbehandlingar mot hyperglykemi skulle kunna tänkas öka eller minska cancer risken.

Under sommaren 2009 har det från flera länder presenterats data från observationsstudier, som pekat mot en möjlig association mellan en långverkande insulinanalog (insulin glargin) och ökad cancerförekomst.

I en svensk studie baserad på data från bla Socialstyrelsens register och Nationella diabetesregistret, där den totala cancerförekomsten inte var ökad hos kvinnor eller män, sägs ett ökat antal fall av bröstcancer hos kvinnor behandlade med insulin glargin som enda

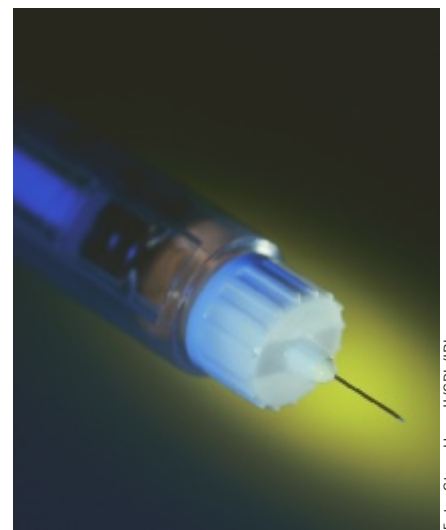


Foto: Steve Horrell/SPL/IBL

Olika läkemedelsbehandlingar mot hyperglykemi kan tänkas öka eller minska cancer risken.

insulin jämfört med patienter som behandlades med NPH-insulin [5]. Detta samband kvarstod trots justering för olika omgivningsfaktorer. I andra observationsstudier från Tyskland [6] och

■ sammanfattat

Det finns ett epidemiologiskt samband mellan typ 1- och typ 2-diabetes mellitus och ökad risk för vissa cancerformer. Orsaken är okänd, men hyperinsulinemi och dess effekter på insulin- och IGF-1-receptorer kan spela en roll.

Insulinbehandling och sulfonureider har bägge associerats med ökad risk för cancer, medan metformin och gli-tazoner antyts minska cancer risken. **Läkemedelseffekter** på cancer risk är måttliga och kan balanseras av andra kliniska effekter. Terapibyten mot bakgrund av enbart förmodad ökad eller minskad cancer risk ter sig därför i dag ogrundat.

Fortsatt forskning får undersöka huruvida dessa riskassociationer är av betydelse för terapival, framför allt tidigt i livet då exponering kan förväntas under många år.

Skottland [7] noterades likartade fynd, men inte i en brittisk studie [2].

Fler och bättre studier behövs

Detta har lett till en ledarkommentar i septembernumret av *Diabetologia* (organ för European Association for the Study of Diabetes [EASD]) av dess chefredaktör Edwin Gale och presidenten för EASD, professor Ulf Smith, Göteborg. De diskuterar ovannämnda observerade samband men poängterar studiernas metodologiska svagheter och efterlyser fler och bättre studier [8].

Sannolikt kommer dock aldrig en stor randomiserad långtidsstudie att genomföras för att kunna jämföra olika insulinorter med varandra avseende effekter på cancer eller död. Näst bäst anser författarna det vara om man kan ackumulera och lägga samman data från ett flertal stora observationsstudier från olika länder för att därmed uppnå större statistisk styrka i sambandsanalyserna.

I den svenska studien noterades också en sänkt totalmortalitet vid glarginbehandling jämfört med annan insulinbehandling [5]. Insulin glargins totala effekter måste därför bedömas kritiskt, och gynnsamma och ogynnsamma effekter måste ställas mot varandra.

Varken FDA (Food and Drug Administration) i USA, EMEA (European Medicines Agency) i Europa eller Läke-medelsverket i Sverige har rekommenderat byte från insulin glargin till andra insulinformer, men betonat värdet av bättre studier.

EASD har också nyligen fattat beslut om ett stort anslag till forskning om sambanden mellan diabetes och cancer, vilket ytterligare kommer att öka kunskapen om grundläggande mekanismer.

Lägre risk med metformin/glitazoner?

Finns det då även exempel på motsat-

sen, dvs att viss diabetesbehandling kan innebära en lägre cancerrisk än förväntat? För metformin har studier antytt en lägre cancerrisk [9], så även vid glitazonbehandling med lägre förekomst av bröstcancer (pioglitazon) [10] och pankreascancer (rosiglitazon) [11], även om totalantalet cancerfall inte skilde sig från jämförande behandling eller placebo.

En gemensam förklaringsfaktor skulle i så fall kunna vara att dessa behandlingsformer minskar hyperinsulinemin genom förbättrad insulinkänslighet i lever, fettväv och muskulatur. Även om sådana cancerpreventiva effekter inte är stora, kan de avslöja något om skyddande mekanismer jämfört med annan behandling som ökar cirkulerande insuliniväer.

Det finns också studier som antyder att det skulle kunna finnas en nytta med att använda dessa läkemedelsklasser som adjuvans i cancerterapi – även hos personer utan diabetes.

Sambanden behöver förklaras

Sammanfattningsvis finns det studieresultat från olika håll som talar för att diabetes är associerat med ökad förekomst av vissa cancerformer och ökad dödlighet i cancer och att detta skulle kunna förklaras av hyperinsulinemi och dess tillväxtstimulerande effekter på insulin- och IGF-1-receptorn [4].

Det är mycket osäkert om det i detta avseende finns några kliniskt betydelsefulla skillnader mellan olika insulin, och det är tänkbart att metformin och tiazolidindioner har skyddande effekter.

Det finns i dag inget stöd för att ersätta insulin glargin med andra alternativ i diabetesbehandlingen. Det är dock mycket angeläget med fler studier dels av den långsiktiga säkerheten vid all

diabetesbehandling (inklusive de olika insulinerna), dels för att kunna förklara de epidemiologiska sambanden mellan diabetes och cancer.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter M Nilsson har erhållit föreläsningssarvode från de flesta företag inom diabetes- och hjärt-kärlområdet: MSD, Pfizer, Lilly, Novartis, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb och GlaxoSmithKline. Peter M Nilsson har deltagit i kliniska studier med användande av produkter från Lilly, GlaxoSmithKline, MSD och Boehringer Ingelheim. Peter M Nilsson är/har varit medlem i advisory boards vid MSD, Novartis, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Pfizer och GlaxoSmithKline för att ge vetenskapliga kommentarer och tolka studieresultat. Björn Eliasson har erhållit föreläsningssarvode från de flesta företag med läkemedel inom diabetes- och hjärt-kärlområdet inklusive Sanofi-Aventis, Novo Nordisk och Eli Lilly Sweden AB. Björn Eliasson har deltagit i kliniska studier med användande av produkter från ett flertal läkemedelsföretag inom diabetesområdet inklusive Sanofi-Aventis, Novo Nordisk och Eli Lilly Sweden AB.*

REFERENSER

- Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-77.
- Kurzahls P, Schäffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.
- Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies – a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*. 2009;52:1745-54.
- Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009;52:1699-708.
- Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20(9):1617-22.