

Diskussion um mögliche Kanzerogenität Wie sicher sind Insulin und Insulin-Analoga?

VON A. SCHÄFFLER

Seit im letzten Jahr eine Studie zum möglichen Zusammenhang zwischen dem lang wirksamen Insulin-Analogen Glargin und Krebsentstehung publiziert wurde, sind Ärzte und Patienten verunsichert. Was für und was gegen eine potenzielle Kanzerogenität von Insulinen und Insulin-Analoga spricht, wird im nachfolgenden Beitrag diskutiert.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber: Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender), Cosimastr. 2, 81927 München

Redaktion: Priv.-Doz. Dr. M. Hummel (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftl. Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr. M. Haslbeck; alle München.



**Prof. Dr. med.
Andreas Schäffler**

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universität Regensburg

Im Juni 2009 wurde in einer Kohortenstudie des IQWiG basierend auf AOK-Register-Daten ein möglicher Zusammenhang zwischen der Behandlung mit dem lang wirksamen Insulin-Analogen Glargin und der Krebsentstehung publiziert [1]. Dadurch wurden Patienten und Ärzte verunsichert. Schnell folgten wissenschaftlich fundierte Bewertungen und Gendarstellungen. Die Diskussion um die Richtigkeit der statistischen Methodik sowie des Studiendesigns, um die statistische Relevanz, v. a. um die abzuleitenden Schlussfolgerungen, krankt aber bis dato daran, dass jede Expertengruppe (Kliniker, Statistiker, Grundlagenforscher) nur jeweils ihre eigene Methodik für die Beurteilung heranzieht. Im Folgenden werden diese Aspekte nun gemeinsam betrachtet.

Gründe, die gegen eine potenzielle Kanzerogenität sprechen

Die Insulintherapie gibt es seit 1923. Sie gilt als sicher und ist keine Kontraindikation bei bestehendem malignem Grundleiden, positiver Familienanamnese oder individuellen Risikofaktoren. Typ-1-Dia-

betiker weisen keine erhöhte Tumorzinzidenz auf, unabhängig vom Insulintyp.

- Im Einzelfall werden sehr hohe Dosierungen (> 100 Einheiten) über lange Zeit angewendet. Dennoch sind dosisabhängige klinische Effekte auf die Tumorentstehung de novo oder auf die Tumorprogression nicht so dokumentiert, dass diese von Effekten einer zugrunde liegenden und jahrelang bestehenden Insulinresistenz beim Typ-2-Diabetes klar zu trennen sind.
- Hohe Wirkstoffkonzentrationen an den Injektionsstellen verursachen zwar häufig Lipohypertrophien oder Lipotrophien. Trotzdem entstehen hier lokal keine Lipo- oder Fibrosarkome.
- Potenzielle mitogene und möglicherweise kanzerogene Effekte von Insulinen werden in vitro nicht über den Insulin-,

sondern über den IGF-1-Rezeptor vermittelt. Die Insulin-Affinität zum IGF-1- ist jedoch 1000 x niedriger als zum Insulin-Rezeptor [2, 3] sowie 1000 x niedriger verglichen mit IGF-1 selbst [2, 3] (Abb. 1).

Gründe für potenzielle Kanzerogenität

- Es werden supraphysiologische Wirkspiegel erzielt, um z. B. bei Typ-2-Diabetes die Insulinresistenz zu überwinden. Diese hohen Wirkspiegel könnten ein mitogenes Insulin-Rezeptor- oder IGF-1-Rezeptor-Signaling auslösen.
- Bei Typ-2-Diabetes ist generell die Inzidenz von einer Vielzahl maligner Tumoren erhöht [4–6]. Diese korreliert positiv mit der Insulintherapie und der -dosis, aber negativ mit einer alleinigen oder kombinierten Metformintherapie.

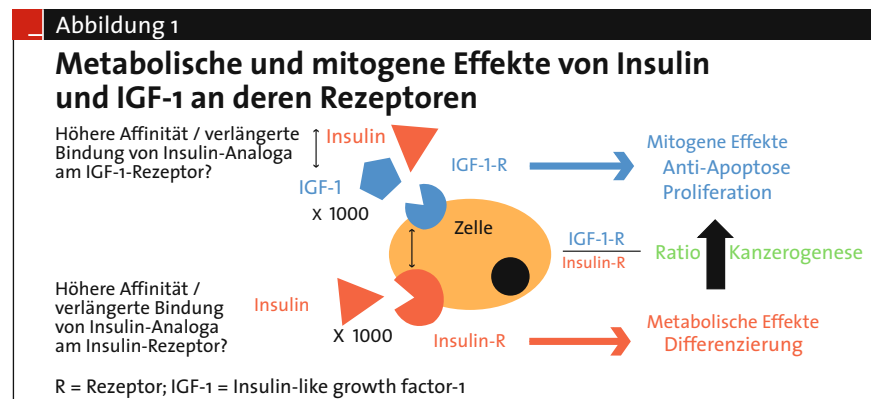


Abb. 1 Die Stimulation des IGF-1-Rezeptors durch IGF-1 bewirkt mitogene, proliferative und anti-apoptotische, die Stimulation des Insulin-Rezeptors durch Insulin metabolische und differenzierungsinduzierende Effekte. Das Verhältnis IGF-1-/Insulin-Rezeptoren bestimmt u. a. das kanzerogene Potenzial einer Zelle in Anwesenheit von Insulin und IGF-1 [2, 3].

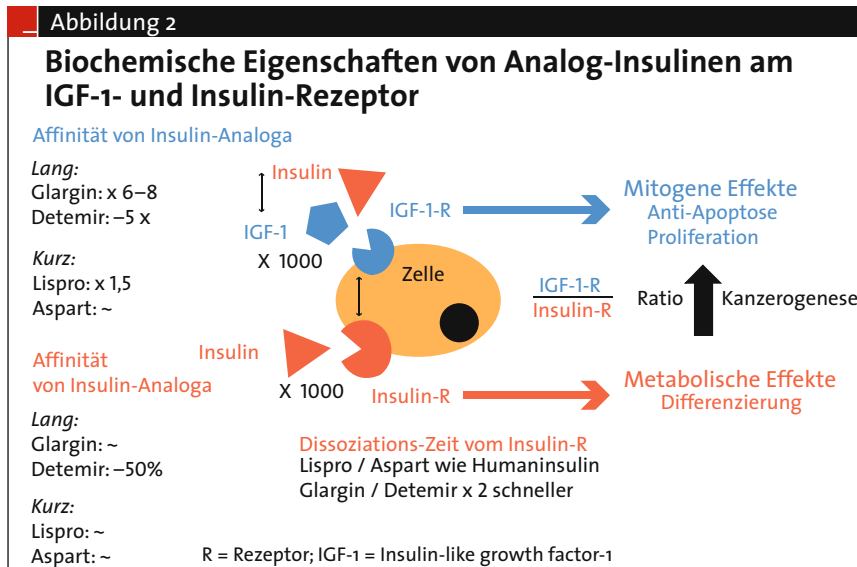


Abb. 2 Im Vergleich zu Humaninsulin ist am IGF-1-Rezeptor die Affinität von Glargin 6-fach, von Lispro 1,5-fach erhöht, von Detemir 5-fach erniedrigt und von Aspart nicht signifikant verändert. Am Insulin-Rezeptor ist die Affinität von Glargin, Lispro und Aspart nicht signifikant verändert, von Detemir um 50% verringert.

- Die verlängerte Wirkdauer von Insulinanaloga könnte mitogen wirken.
- Die veränderte Molekülstruktur von Glargin, Detemir, Lispro, Aspart oder Glulisin könnte eine abnorme molekulare Interaktion mit dem Insulin- und IGF-1-Rezeptor bedingen [7–10].
- Fehlender First-Pass-Effekt der Leber bei subkutaner Injektion könnte systemisch auf die Kancerogenese wirken.
- Das metabolische Signaling des Insulin- und das mitogene/kancerogene Signaling des IGF-1-Rezeptors überlappen sich auf vielen Ebenen der beteiligten Signaltransduktionsproteine [3]. Somit kann Insulin in mitogene Pfade und IGF-1 in metabolische Pfade „kreuzeinwirken“ [3, 7].
- Es besteht zwischen Insulin und IGF-1 eine Homologie von etwa 50%. Daher könnte Insulin Proliferation und Apoptose negativ beeinflussen.
- Die Homologie des Insulin- zum IGF-1-Rezeptor von 80% bezüglich der β -Subunit könnte ein abnormes IGF-1-Signaling auslösen.
- Humaninsulin stimuliert in vielen Studien in vitro signifikant, jedoch stark zelllinienabhängig die Proliferation von Mammakarzinom- [7, 8, 11, 12] und von IGF-1-rezeptorreichen Zellen [13].
- Experimentell können Insulinvarianten (z. B. AspB10) generiert werden,

die aufgrund einer höheren IGF-1- (x 9 für AspB10) und höheren Insulinrezeptoraffinität (x 3,5 für AspB10) in der Zellkultur signifikant vermehrt mitogen [14] wirken (x 9 für AspB10 an Mamma- oder Pankreaskarzinom-Zellen).

Krebsrisiko bei Adipositas und Insulinresistenz

Seit Jahrzehnten ist klar, dass Humaninsulin per se in vitro und in vivo mitogene Effekte auf viele Zellen hat [4]. Nun geht es um die Frage, ob Analogim Vergleich zu Humaninsulinen vermehrt kancerogene Effekte aufweisen. Dafür sind epidemiologische Daten zum Krebsrisiko bei Adipositas und Typ-2-Diabetes von eminenter Bedeutung.

Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes sind nach unzähligen epidemiologischen Studien per se mit einem deutlich erhöhten Krebsrisiko verbunden [4–6, 15–17]. BMI-abhängig sind bei Männern Leber, Pankreas, Magen, Ösophagus, Kolon, Rektum, Gallenblase, Nieren und Prostata (Auswahl, absteigend nach relativem Risiko) betroffen. Bei Frauen sind dies Uterus, Niere, Zervix, Pankreas, Ösophagus, Gallenblase, Brustdrüse, Leber, Ovar, Kolon, Rektum (Auswahl, absteigend nach relativem Risiko).

Folgende Faktoren [6] sind verantwortlich: hohe endogene Insulin-, hohe C-Pep-

tid-Spiegel, Hyperglykämie, verändertes Adipokin-Sekretionsmuster, vermehrte IGF-1-Verfügbarkeit durch eine insulinbedingte Verminderung seiner Trägerproteine IGF-BP-1, IGF-BP-2 und IGF-BP-3. Da Typ-1-Diabetiker diese erhöhte Tumorzinzidenz nicht aufweisen, ist der metabolische Gesamtkontext beim Typ-2-Diabetiker und nicht unbedingt die Insulintherapie per se dafür verantwortlich zu machen.

Daraus folgt, dass für die Beurteilung einer evtl. Kancerogenität von Insulinanaloga die Faktoren Adipositas (BMI, WHR), Diabetestyp, -dauer, Güte der glykämischen Kontrolle, Lebensumstände, Ernährung, Nikotinabusus genau erhoben werden müssen. Da diese Faktoren in der zitierten Kohortenstudie [1] nicht bekannt waren, ist eine Interpretation der Daten – unabhängig von der Kritik an den statistischen Methoden (s. u.) – wissenschaftlich nicht zulässig.

Biochemische Daten

Die biochemischen Wirkungen [2] von Insulin und IGF-1 auf Zellen, die Rezeptoren für Insulin und IGF-1 tragen (z. B. Adipozyten), sind in Abb. 2 dargestellt. Glargin hat eine etwa 6-fach höhere Affinität zum IGF-1-Rezeptor [2] als Humaninsulin, doch dürfte dies bei einer 1000-fach höheren Affinität von IGF-1 zum IGF-1-Rezeptor kaum eine Rolle spielen [18]. Messungen zufolge ist Glargin mindestens 100 x schwächer am IGF-1-Rezeptor wirksam als IGF-1 [18]. Auch ist die Affinität von Glargin zum Insulinrezeptor nicht erhöht gegenüber Humaninsulin [2, 19]. Die Dissoziation des Glargins vom Insulinrezeptor ist etwa doppelt so schnell wie die des Humaninsulins.

Glargin ist nach biochemischer Datenlage [3] sicher und ein erhöhtes mitogenes Potenzial über ein vermehrtes IGF-1-Rezeptor-Signaling wurde bislang mittels in-vitro-Bindungs-Affinitäts-Studien (mit der einzigen Ausnahme einer Osteosarkom-Zelllinie) nicht gezeigt [2, 3].

Zellkulturstudien

Sie zeigen bei den meisten verwendeten Zelltypen (z. B. Pankreaszellen, Kardiomyozyten, Fibroblasten, Skelettmuskel-, Endothel-, glatte Gefäßmuskel-, Schilddrüsenzellen) keine vermehrten mitogenen

Effekte von Glargin im Vergleich zu Humaninsulin [18–23]. Hohe Dosen Humaninsulin wirken dagegen mitogen auf Mammakarzinom-Zellen. Für diese sind hinsichtlich Glargin die Studienergebnisse widersprüchlich [13] und stark zelllinien-abhängig [7, 11, 12]. In einigen Publikationen sind mitogene Effekte beschrieben.

Eine Publikation [7] zeigt proliferative Effekte von Glargin auf Prostata- und Kolonkarzinom-Zellen. Für Glargin konnte bislang nur an einer extrem IGF-1-rezeptorreichen Osteosarkom-Zelllinie ein (etwa 8-fach) erhöhtes mitogenes Potenzial gezeigt werden, und dies nur in supraphysiologischer Dosierung [13, 19].

Bei der Beurteilung des mitogenen Potenzials von Humaninsulin oder Glargin ist es von Bedeutung, sich die physiologischen Insulin-Serumkonzentrationen im Gegensatz zu denjenigen, die in Mitogenitäts-Studien verwendet werden, zu vergegenwärtigen (Abb. 3). Dies ist aufgrund unterschiedlich verwendeter Einheiten mühsam und oft verwirrend.

Glargin ist nach der Datenlage von in-vitro-Zellkulturstudien sicher [6].

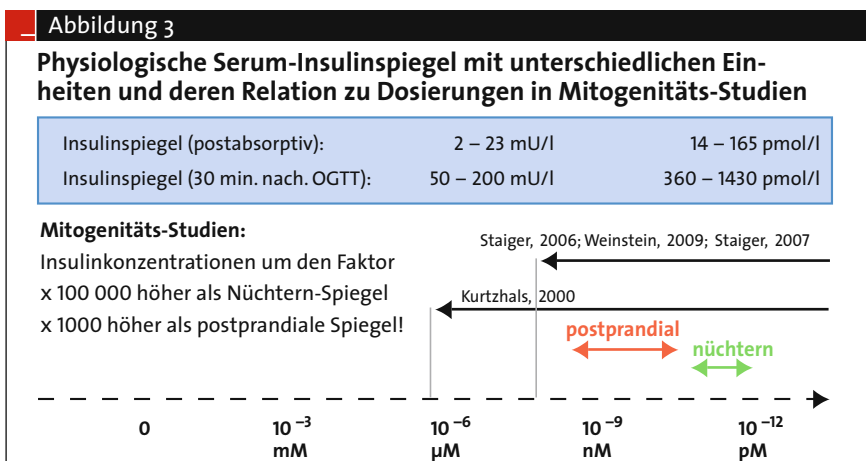
Tierexperimentelle Daten

In-vivo-Tierversuchsdaten zur Kanzerogenität von Glargin sind relativ spärlich. An zwei Kohorten aus 100 Mäusen und 100 Ratten konnte keine erhöhte Kanzerogenität von Glargin im Vergleich zu den Vehikelkontrollen gefunden werden [24]. Glargin ist nach den Daten von Tierversuchen zur Kanzerogenität sicher.

Epidemiologische Daten

Eine englische Studie an 62 809 ambulant behandelten Patienten zeigte keinen Zusammenhang zwischen Glargin und der Inzidenz maligner Tumoren [25], auch nicht in einer Subgruppenanalyse für das Mammakarzinom. Eine kleinere, amerikanische, prospektive, randomisierte Studie an 1017 Patienten konnte ebenfalls über fünf Jahre keinen Zusammenhang zwischen Glargin und dem Auftreten maligner Tumoren nachweisen [26].

Nicht dokumentiert wurde ein Zusammenhang zwischen Glargin und der Tumorinzidenz in einer schottischen Studie an 36 254 Patienten eines nationalen Diabetesregisters [27] sowie einer retro-



spektiven, populationsbasierten schwedischen Studie an 114 842 Patienten aus sieben nationalen Registern [28]. Ein fraglicher statistischer Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Glargin allein und Mammakarzinomen in den beiden zuletzt genannten Studien ist aufgrund von Studienlimitationen und der geringen absoluten Fallzahl von Mammakarzinomen in der Glargingruppe nach den Autoren nicht aufrechtzuhalten.

Eine Metaanalyse zeigte, dass auch für das lang wirksame Insulinanalogon Determir kein Zusammenhang mit erhöhter Tumorinzidenz nachzuweisen ist [29].

Wesentliche Kritikpunkte

Zwischenzeitlich erschienen mehrere Reviews, die den fehlenden statistischen Zusammenhang zwischen Glargin und erhöhter Tumorinzidenz ausdrücklich betonten und die Arbeit von Hemkens et al. [1] aufgrund erheblicher statistischer Mängel und Fragwürdigkeiten im Studiendesign deutlich relativieren bzw. gänzlich ablehnen [4, 31–34]. Auch Stellungnahmen der Autoren konnten dies nicht überzeugend widerlegen [35, 36]. Wesentliche Kritikpunkte sind: Ausschluss von 74 000 Patienten unter Humaninsulin/Glargin, 3% Erstverschreibungen von Insulin bei Diagnose eines Tumors, sehr kurze Beobachtungszeit (Ø 7,2 Monate/Patient), keine Analyse der wichtigen tumorigenen Risikofaktoren wie Rauchen, fehlende Daten zu BMI, Diabetesdauer, -kontrolle, -art, keine Randomisierung in Insulingruppen.

Wesentlich ist auch, dass Glargin als Monotherapie nur Typ-2-Diabetiker be-

trifft, die eine höhere Tumorinzidenz aufweisen. Höhere Insulindosen reflektieren den Grad der Insulinresistenz (selbst ein Risikofaktor für die Tumorentstehung) [5, 6]. Daraus ergibt sich, dass insulinbehandelte Typ-2- im Vergleich zu Typ-1-Diabetikern eine höhere Tumorinzidenz aufweisen. Die Studie zeigte, dass hohe Insulindosen generell mit erhöhter Tumorinzidenz korrelieren. Das ist aber altbekannt. In der Overall-Analyse war die Tumorinzidenz in der Glargin- sogar niedriger als in den Vergleichsgruppen.

Literatur unter www.mmw.de

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. A. Schäffler, Internist – Endokrinologe – Diabetologe (BLAEK), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Univ. Regensburg, D-93042 Regensburg, E-Mail: andreas.schaeffler@klinik.uni-regensburg.de

Fazit für die Praxis

- Alle exogen zugeführten Insulintypen sind prinzipiell in vitro und in vivo mitogen, proliferationsfördernd und auch potenziell kanzerogen.
- Im Vergleich zu Humaninsulin ist Glargin nicht mit einer erhöhten Tumorinzidenz vergesellschaftet, weder in vitro noch in vivo noch in epidemiologisch-statistischer Hinsicht.
- Kurz und lang wirksame Analoginsuline sind nach biochemischen Daten, in-vitro-Zellkulturstudien und Tierversuchsdaten sicher und bergen kein erhöhtes Risiko für Mitogenität und Kanzerogenität.
- Auch endogen hohe Insulinspiegel wirken mitogen und sind neben IGF-1 z. T. für die erhöhte Tumorinzidenz bei Adipositas und Typ-2-Diabetes verantwortlich.