

İnsülin Glarjin Kullanımının Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Received : 23.06.2010
Revised : 01.08.2010
Accepted : 03.08.2010

Pınar Erkekoğlu*, Belma Giray*, Gönül Şahin*^o

Giriş

Diabetes mellitus ciddi komplikasyonlar ve erken ölümle karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık kan glukoz düzeylerinin vücudun yeteri kadar insülin üretmemesi veya insüline yanıt verememesine bağlı olarak ortaya çıkabilir^{1,2}. Eğer vücut insülin üretilmiyorsa hastalık “Tip 1”, eğer insülini etkin bir şekilde kullanamıyorsa veya insülin resistansı varsa (yani vücut üretilen insüline yeteri kadar cevap veremiyorsa) hastalık “Tip 2” olarak adlandırılır³. Ayrıca daha önceden bir diyabet durumu olmaksızın hamilelikte de gelişebilir (gestasyonel diyabet)⁴. Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, popülasyonun yaşlanması ve ileri yaş mortalite oranındaki düşüş diyabetin artışına neden olmaktadır⁵.

İnsülin tedavisi ilk olarak Banting ve Best tarafından bulunmuştur ve 1922’den beri tip 1 ve tip 2 diyabetin tedavisinde kullanılmaktadır⁶. İnsülin analogları, doğada bulunan insülin formlarından farklı olarak sentezlenen ve glisemik kontrolü sağlamak için kullanılan anti-diyabetiklerdir⁷. Genetik mühendisliği ile amino asit sekansı değiştirilen insülin formlarının farmakokinetiği değiştirilerek etki süreleri ve etki şekilleri farklılaştırılabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) insülin analogu olan bu ilaçları “insülin reseptör ligandları” olarak adlandırmaktadır⁸. İnsülin analogları şu şekilde sınıflandırılabilir⁹:

* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara

^o Corresponding author: Tel: 0312 3052178, Faks: 0312 3092958, E-mail: gsahin@hacettepe.edu.tr

1. Hayvan insülinleri (domuz insülini, sığır insülini, sentetik insan insülini)
2. Kimyasal ve enzimatik olarak modifiye edilmiş insülinler (domuz insülinin insane insülinine enzimatik olarak çevrilmiş formları)
3. Non-hekzamerik insülinler = Hızlı etki eden insülinler (NPH insülin ve insülin lispro, insülin aspart, insülin glulizin gibi)
4. İzoelektrik noktası kaymış insülinler = Uzun etki süreli insülinler (insülin glarjin, insülin detemir gibi)

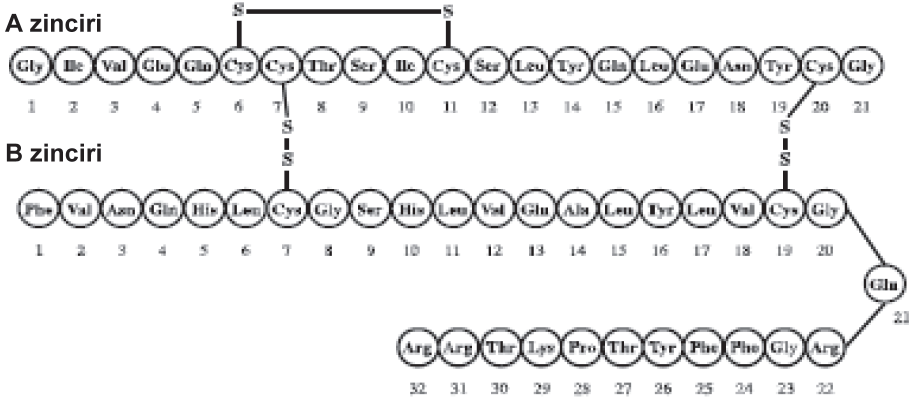
Bu derlemede “izoelektrik noktası kaymış insülinler” veya “uzun etki süreli insülinler” olarak adlandırılan insülin grubuna dahil olan “insülin glarjin” ve bu insülin formunun farmako/toksikokinetik ve farmako/toksikodinamik özellikleri, kullanım avantajları ve kanser dahil toksik etkilerinden bahsedilecektir.

İnsülin Glarjin

İnsülin glarjin ($C_{267}H_{408}N_{72}O_{77}S_6$) rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir insan insülini analogudur. İnsulinin A21 pozisyonundaki asparajinin glisin ile değiştirilmesi ve 2 arjininin C-terminal bölgeye bağlanması (B31 ve B32 olarak) ile molekülün modifikasyonu sonucu formüle edilmiştir¹⁰. İnsülin glarjinin yapısı Şekil 1’de verilmiştir. Bu değişiklikler molekülün isoelektrik noktasını 5.4’den 6.7’ye yükseltmiş ve nötral pH’de düşük çözünürlük göstermek üzere tasarlanmıştır. İnsülin glarjin, enjeksiyonluk solüsyonun asidik pH’sında (pH=4) tamamen çözünür¹¹. İlaç şu anda tüm dünyada yaklaşık 3.5 milyon hasta tarafından kullanılmaktadır.

Tüm insülin analoglarının ve insülin glarjin birincil aktivitesi glukoz metabolizmasının düzenlenmesidir. İnsülin ve analogları, özellikle iskelet kası ve yağ tarafından periferik glukoz alınımını uyarırlar ve hepatic glukoz üretimini inhibe ederler. Böylece kan glukoz düzeylerini düşürürler. İnsülin proteolizi, adipositte lipolizi inhibe eder ve protein sentezini artırır¹².

İnsülin glarjin, tip 1 diyabeti olan yetişkin ve 6 yaş ve üzerindeki çocuk hastalarda endikedir. Ayrıca uzun etkili insülinin gerekli olduğu Tip 2 diyabetli yetişkin hastalarda insülin glarjin kullanılabilir⁶.

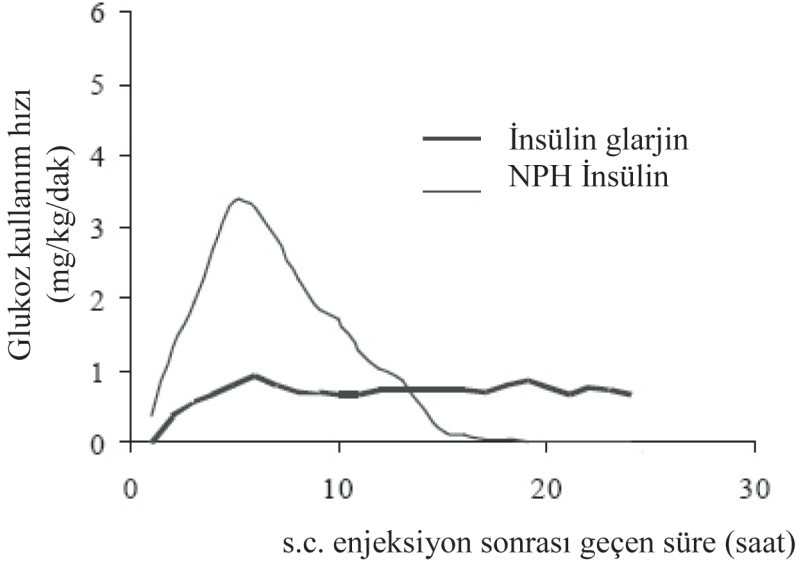


Şekil 1
İnsülin Glarjinin Yapısı

Yapılan klinik çalışmalarda, insülin glarjinin diğer insülin analoglarına ve özellikle NPH insüline göre en büyük avantajı insülin kullanımıyla oluşabilecek ciddi hipoglisemiye neden olmamasıdır¹³. İnsülin glarjin her gün aynı saatte olmak üzere uygulanmalı ve dozu hastaya göre ayarlanmalıdır¹⁴.

Farmako/Toksikokinetik Özellikler

Subkütan olarak enjekte edildiğinde insülin glarjin nötral fizyolojik pH'da stabil heksamerler olarak çöker ve bu da ilacın ayrışmasını ve takiben absorpsiyonunu geciktirir^{11, 15}. Piyasada bulunan insülin glarjinin içinde ayrıca bulunan çinko absorpsiyonun daha da gecikmesine yardımcı olur¹⁶. İnsülin glarjin, insan NPH insülinine kıyasla daha yavaş ve çok daha uzun süreli absorpsiyon göstermiş ve farmakodinamik aktivitesi zaman profiliyle uyumlu bulunmuştur. Düzgün ve uzun etkili, öngörülebilir bir konsantrasyon/zaman profili gösterir. Günde bir kez enjekte edilen insülin glarjinin etkisi 2-4 saat arasında başlar, pik etki göstermez ve etkinliği 20-24 saat sürer. İlk dozdan sonraki 2-4 gün içinde kanda kararlı düzeye ulaşır. i.v. yoldan uygulandığında insan insülininin eliminasyon yarılanma ömrüne benzer bir $t_{1/2}$ 'si vardır¹⁷. İnsülin glarjinin NPH insüline göre zaman-yanıt eğrisi Şekil 2'de verilmiştir. İnsülin glarjinin daha uzun süreli etkisi, daha yavaş olan absorpsiyon hızıyla doğrudan ilişkilidir ve günde tek doz uygulamayı desteklemektedir.



Şekil 1
İnsülin Glarjinin Zaman-Yanıt Eğrisi

İnsülin glarjin gibi insülin analoglarının etki süresi farklı bireylerde ya da bireyin kendisinde dikkate değer değişkenlik gösterebilir¹⁷.

Erkeklerde, insülin glarjin subkütan dokuda β -zincirinin karboksil bölgesinde aktif metabolitler 21^A-Gly-insülin ve 21^A-Gly-des-30^B-Thr-insülin oluşumuyla kısmen degradasyona uğramaktadır. Değişmemiş olarak molekülün kendisi ve degradasyon ürünleri plazmada da bulunur¹⁸.

Farmako/Toksikodinamik Özellikler

İnsülin reseptörüne bağlanma kinetiği açısından insülin glarjin, insan insülini ile çok benzerdir ve %100 bağlanma kapasitesi olarak rh-insülin alınır, %86 oranında insülin reseptörüne bağlanır¹⁹. Bu nedenle, insülin reseptörü yoluyla, insülin glarjinin insülinle aynı tip etkiye yol açtığı kabul edilebilir. Diğer taraftan insülin glarjinin IGF-1 reseptörlerine bağlanma oranı %100 bağlanma kapasitesi olarak rh-insülin alınır, %64'dir^{19,20}. Tüm insülinlerde olduğu gibi, insülin glarjinin etki süresi fiziksel aktivite ve diğer değişkenlerden etkilenebilmektedir.

İnsülin Glarjinin Ters Etkileri

1. Hipoglisemi riski oluşturmaları: İnsülin tedavisinde genel olarak en sık görülen yan etki olan hipoglisemi, insülin dozu insülin gereksinimine göre çok yüksekse ortaya çıkabilir. İnsülin analoglarının en belirgin yan etkisi hipoglisemidir. Hasta kendini sallanıyor gibi hissediyorsa; baş dönmesi, terleme, sinirlilik, iritabilite, davranışta ve ruh halinde hızlı bir değişim, baş ağrısı, konuşmada zorlanma, güçsüzlük, derinin renginde değişim (solukluk), açlık ve sakarlık gibi durumlar varsa, hemen doktora başvurmalıdır. Uzayan veya şiddetli hipoglisemik epizodlar konfüzyon, tutarık ve bilinç kaybına yol açabilir ve yaşamı tehdit edici olabilir²¹. Ancak insülin glarjinin NPH insülin ile karşılaştırılmasında nokturnal hipoglisemi riskinde belirgin bir düşük risk saptanmıştır ($p=0.00003$). Ayrıca semptomatik hipoglisemi riski insülin NPH'a göre daha düşüktür²².

İnsülinin dozu yetersiz kalması durumunda ise, hiperglisemi ortaya çıkabilir. Eğer hastada ağız kuruluğu, aşırı susama, sık idrara çıkma, aşırı acıkma, bulantı, kusma, nefes darlığı, nefeste meyve kokusu, güçsüzlük hissi, görmede bulanıklık ve bilinç düzeyinde azalma varsa, hiperglisemiden şüphelenilmeli ve hemen profesyonel yardım alınmalıdır²¹. Diğer taraftan, insülin tedavisine uyunc tüm formları için oral antidiyabetiklerle karşılaştırıldığında düşüktür ($p<0.001$)²³. Bu da diyabetin kontrol altına alınmasını önleyen ve diyabetiklerin ketoasidoz tanımıyla hastaneye kaldırılmalarına neden olan en önemli unsurdur ($p<0.008$)²⁴.

2. Göz üzerine ters etkiler: Retinanın patolojik neovaskülizasyonu sonucu "prematüre retinopati (ROP)" gelişir. Bu durum diyabetik hastalarda da görülür ve "diyabetik retinopati (DR)" olarak adlandırılır. DR diyabetin en belirgin komplikasyonlarından biridir ve görme bozukluğunu beraberinde getiren retinadaki vasküler ve nöronal hasar ile karakterizedir²⁵. Diyabetik hastalarda retinal iskeminin sonucu olarak körlüğe kadar ilerleyen bir tablo gelişebilir²⁶.

Kan şekeri kontrolünde belirgin bir değişiklik, göz merceklelerinin dolgunluğu ve refraktif indeksindeki geri dönüşlü değişikliklerden dolayı, geçici görme bozukluğuna neden olabilir. Uzun süreli kan şekeri kontrolü diyabetik retinopatinin gelişim riskini azaltır. Ancak, kan şekeri düzeyinde ani düzelleme sağlayan yoğun insülin tedavisi de DR'nin geçici bir süre için kötüleşmesine neden olabilir. Özellikle fotokoagülasyonla tedavi

edilmemiş olan proliferatif retinopatisi olan hastalarda, şiddetli hipoglisemik epizodlar geçici görme kaybına yol açabilir. İnsülin glarjin uygulaması ve DB arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar sınırlıdır ve çelişkili sonuçlar vermiştir. 28 hafta boyunca rp-NPH veya glarjin kullanan hastalarda DR'nin gelişimi açısından iki grup arasında bir fark görülmemiştir²⁷. Diğer taraftan benzer bir çalışma Davis ve ark. (2007) tarafından yürütülmüş ve rh-NPH grubunda 213 hastadan 6'sında ve glarjin grubunda 220 hastadan 6'sında DR gözlenmiş; ancak DR gelişimi açısından iki grup arasında bir fark bulunmamıştır ($p=0.028$)²⁸. 2000 yılında glarjin üzerinde yapılan bir Faz III çalışmasında ise, DR'nin üç basamaklı progresyonunda glarjin uygulana grupta %7.5'lük bir artış görülürken, NPH grubunda bu artış %2.7 olarak bulunmuştur ve gruplar arası farkın önemli olduğu belirtilmiştir²⁹. Ancak üretici firma yapılan çalışmada hatalar olduğu (örneğin her iki gruptaki Tip 2 diyabet hastalarının oranının aynı olmaması, glarjin grubunda ilerlemiş DR olan hasta sayısının fazla olması gibi) belirterek bu çalışmanın sonucunun güvenilir olmadığını belirtmiştir^{30,31}. Diğer taraftan insülin aspart ile insülin glarjinin tedavi tutarlarının ve etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, insülin aspartın DR'nin ilerlemesini daha belirgin bir şekilde azalttığı belirlenmiştir³². Diğer taraftan, 18-55 arası 1341 tip 1 diabeti olan hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, sürekli subkutan insülin infüzyonu uygulamasının DR'nin ilerlemesinin engellenmesinde gerek NPH insülin, gerekse insülin glarjinden daha etkin olduğu belirlenmiştir³³.

3. Lipoatrofi geliştirme riski: Lipoatrofi immün kompleks aracılıklı inflamatuvar değişiklikler ve adipoz atrofisi ile birlikte gelişen subkutanöz yağ atrofisidir. Non-pürifiye sığır veya domuz insülin kullanan hastaların %10-55'sinde rapor edilmiştir. Son yıllarda ise, rekombinant insan insülinleri, hızlı etki eden insülin analogları ve insülin glarjin ve insülin detemir gibi uzun etki süreli insülin analoglarının kullanımı ile lipoatrofi gelişimi azalmakla birlikte, literatürde konu ile ilgili hala vaka raporları bulunmaktadır³⁴⁻³⁸. Lipoatrofi sadece bir kozmetik problem değildir; ciddi metabolik bozukluklara da neden olabilir. Hayvan ve insan insülinleri lokal alerjik ve inflamatuvar proseslerin yanında, sistemik immünolojik yanıtları da uyarabilirler ve sirküle olan sitokinlerin ve kompleman faktörlerin yüksek konsantrasyona ulaşmalarına ve insülin-IgG kompleksinin oluşumuna neden olarak, adiposit nekrozu ve lipoatrofiye neden olabilirler. Lipoatrofik bölgelerden alınan biyopsi materyallerinde dermal damar çeperlerinde immünolojik bileşenlerin

(IgM ve C3 fraksiyonu) anormal birikimine rastlanmıştır³⁹. Ayrıca adipozitlerin değişik farklılaşması ile beraber makrofajlardan salınan TNF- α ve IL-6'nın lokal salımı da görülmüştür⁴⁰.

4. Enjeksiyon yeri ve alerjik reaksiyonlar oluşturması: İnsülin alerjisi insülin tedavisi başladığından beri gözlenen bir klinik durumdur. Yüksek derecede pürifiye insülinlerin kullanıma sunulmasıyla, ortaya çıkan alerjiler toplam kullananların ancak %1'ine düşmüştür⁴¹. Alerjik etkiler hafif lokal belirtilerden hayatı tehdit eden reaksiyonlara dek geniş bir yelpazede görülmektedir⁴². Klinik çalışmalarda, hastaların % 3-4'ünde insülin glarjinin kullanan diyabetiklerde enjeksiyon yerinde reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar kızarıklık, acıma, ağrı, kaşıntı, deride kalınlaşma/deride incelme, inflamasyon ve prurit şeklinde görülebilir. Enjeksiyon yerinde insülinlere karşı çoğu minör reaksiyonlar çoğunlukla kısa sürede ortadan kalkar. İnsülinlere karşı ani gelişen alerjik reaksiyonlar nadir olarak görülebilir. İnsülin glarjin dahil, insülinlere veya yardımcı maddelere karşı görülen bu tip reaksiyonlar geniş ölçekli deri reaksiyonları, anjiyo-ödem, bronkospazm, hipotansiyon ve anafilaktik şok olup, yaşamı tehdit edici olabilir. Bu nedenle eğer tüm vücutta güneş yanığına benzer bir reaksiyon, konuşmada/hareket etmede güçlük, acıma/yanma/kızarıklık, el ve ayaklarda şişme, yutmada güçlük, nefes almada güçlük, düşük kan basıncı ve nabızda artış varsa mutlaka profesyonel yardım alınmalıdır. Tedavide anti-histaminikler ve glukokortikoidler kullanılır. Ayrıca hızlı etkiyen insülinler gibi farklı insülin türleri kullanımına geçilir⁴³⁻⁴⁷.

5. Diğer ters etkiler: İnsülin uygulaması, insüline karşı antikor oluşumuna sebep olabilir. Klinik çalışmalarda, insan insülini ve insülin glarjin ile çapraz reaksiyona giren antikorlar hem NPH-insülin hem de insülin glarjin tedavi gruplarında aynı sıklıkta gözlenmiştir. Nadir olgularda, bu gibi insülin antikorlarının varlığı, hiper- ya da hipoglisemi eğilimini düzeltmek üzere insülin dozunun ayarlanmasını gerekli kılabilir. Özellikle eğer daha önce yetersiz olan metabolik kontrolün yoğun insülin tedavisi ile düzeltildiği durumlarda insülin nadiren, sodyum retansiyonu ve ödeme yol açabilir¹⁸.

İlaç Etkileşmeleri ve İlaç Dışı Ajanlarla Etkileşmeler:

Çok sayıda madde glukoz metabolizmasını etkiler ve insülin glarjinin dozunun ayarlanmasını gerektirebilir. İnsülin glarjinin ilaç

etkileşmeleri Tablo I'de verilmiştir.^{14,48-50} Diğer taraftan insülin glarjinin *Ginseng* ve *Gymnema sylvestre* gibi bitkisel ilaçlarla da etkileşebileceği belirtilmektedir.

Riskli Gruplarda Kullanımı

1. Geriatrik popülasyon: İnsülin glarjinin etkisi geriatrik ve erişkin popülasyon arası fark göstermemektedir. Bu nedenle yaşlı popülasyonda farklı doz uygulamasına gerek yoktur^{14, 50}.

2. Pediatrik popülasyon: İnsülin glarjinin güvenliği ve etkinliği 6 yaş ve üzeri çocuklarda bilindiği için daha düşük yaştaki çocuklarda kullanılmamalıdır^{14, 50}.

3. Gebelik döneminde kullanımı: Gebelik Kategorisi C 'dir. İnsülin glarjin için gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik veri literatürde yoktur. Hayvan çalışmaları, fertilité, gebelik, erken embriyo gelişimi, fetüs gelişimi, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan veya dolaylı herhangi bir ters etki olmadığını göstermiştir. Sadece tavşanlarda yapılan bir çalışmada serebral ventriküllerde bir dilatasyon gözlenmiştir. Önceden var olan veya gestasyonel diyabeti olan hastalarda tüm gebelik süresince iyi metabolik kontrolün sağlanması önemlidir. İnsülin ihtiyacı ilk üç ay içinde çoğunlukla azalır ancak bundan sonraki dönemlerde genellikle artar. Doğumdan hemen sonra, insülin gereksiniminin hızla düşmesi ile beraber hipoglisemi riski gözlenebilir. Bu nedenle, kan şekerinin dikkatli izlenmesi önemlidir^{14, 50}.

4. Laktasyon döneminde kullanımı: İnsülin glarjinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir^{14, 50}.

5. Risk oluşturabileceği diğer gruplar: Hipoglisemi, hiperglisemi veya örn. görme bozukluğunun bir sonucu olarak hastanın konsantre olma ve tepki verme yeteneği etkilenebilir. Bu durum, bu yeteneklerin özellikle önemli olduğu (örneğin, araç veya makine kullanma gibi) durumlarda bir risk oluşturur^{14, 50}.

Hastalara araba kullanırken hipoglisemiden kaçınmak için önlemler almaları tavsiye edilmelidir. Bu, hipogliseminin uyarıcı semptomlarının az olduğu ya da bulunmadığı ya da sık hipoglisemiye giren hastalarda özellikle önemlidir. Bu gibi durumlarda hastalar, araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar^{14, 50}.

TABLO 1
İnsülin Glarjinin İlaç Etkileşmeleri

ETKİLEŞEN İLAÇ	ETKİLEŞMENİN SONUÇLARI
Oral antidiyabetikler (gliburid, metformin, pioglitazon), doğum kontrol hapları, ADE inhibitörleri (lisinopril, fosinopril), kinolon antibiyotikler (siprofloksasin), disopiramid, fibratlar, fluoksetin, MAO inhibitörleri (furazolidon, isokarbokkazid, linezolid, moklobemid, fenelzin, prokarbazid, selejilin, tranilsipromin), pentoksifilin, propoksifen, salisilatlar, somatostatın analogları (oktreotid), sempatomimetikler (e.g., albuterol, terbutalin, psödoepinefrin, epinefrin) veya sulfonamid antibiyotikleri (sulfometakzasol)	Hipoglisemi
Kortikosteroidler (prednizon, hidrokortizon), danazol, diazoksid, diüretikler (furosemid, hidroklorotiyazid), glukagon, isoniazid, östrojenler ve progestojenler, fenotiazin türevleri, somatropin, sempatomimetik ajanlar (örn: epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin) ve tiroid hormonları atıfık antiöpsikotik ilaçlar (örn: klozapin ve olanzapin) ve proteaz inhibitörleri	İnsülin glarjinin etkisinin azalması, hiperglisemi riski
Beta-blokörler (metoprolol, propranolol ve timolol içeren glokom damlaları) ve tiroid ilaçları (levotiroksin), klonidin, guanetidin ve reserpin	Kardiyovasküler sorunlar
Alkol ve alkol içeren şuruplar	Alkolün kan şekeri düşürücü etkisi olduğu için beraberinde insülin glarjin kullanılması hipoglisemi riski oluşturur.
Klonidin	Klonidin kan şekeri yükseltici etkisinden dolayı insülin glarjinin etkinliği azalabilir.
Lityum tuzları	Lityumun glukoz toleransını azaltır ve kan şekeri düzeylerini artırıcı özelliği nedeniyle insülin glarjinin etkinliğini azaltabileceği belirtilmektedir.
Pentamidin	Pentamidin kullanımı hipoglisemiye neden olabileceği için, insülin glarjinle beraber kullanımı artan bir hipoglisemi riski oluşturur.

İnsülin Glarjin ve Kanser Riski

Almanya, İngiltere, İsveç ve İskoçya'da yapılan 4 büyük çalışma Haziran 2009'da "Diabetologia" dergisinde yayınlanmıştır.

Bunlardan Almanya'da yapılan cohort çalışma Hemkens ve ark. tarafından yürütülmüş, çalışmada Alman sağlık sigorta planı kapsamındaki 127.031 adet 18 yaş üstü bireyin verileri kullanılmıştır. Bu bireyler 2001 ve 2005 arasında insan insülini veya herhangi bir insülin analogu kullanan bireyler arasından seçilmiştir. Ancak bu çalışmada diyabet tipi, tanıdan sonra geçen süre, sigara kullanımı ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi diyabetle ilişkili faktörler dikkate alınmamıştır⁵¹.

Yaklaşık ortalama 1.63 yıl (ortanca 1.41 yıl, maksimum 4.41 yıl) takip edilen bu diyabet hastalarında kanser insidansı incelenmiştir. Her 100 insan/yıl olarak yapılan incelemede, insan insülini için insidans 2.5, insülin aspart için 2.2, insülin lispro ve insülin glarjin için 2.1 olarak bulunmuştur. Ancak farklı insülinler kullanan gruplar arasında herhangi bir karşılaştırma yapmak olanaklı olmamıştır. Bunun nedeni farklı insülin analogları kullananların yaş, cinsiyet, hastanede kalış süresi, kullandıkları diğer ilaçlar (oral antidiyabetikler dahil) ve yaşadıkları bölgelerin birbirinden tamamen farklı olmasıdır. Farklı insülin kullanan hastaların kansere ilişkin verileri sadece insan insülini ile karşılaştırılmıştır⁵¹.

Araştırmacılar çalışma sonucunda tüm insülin tipleri ile kanser gelişimi arasında pozitif bir ilişki kurmuşlardır. Ayrıca insülin glarjin ile insan insülini karşılaştırıldığında, glarjinin doz-bağımlı bir şekilde kanser riskini artırdığı (p<0001) bulunurken, insülin lispro veya aspart ile insan insülinine karşı anlamlı bir artış bulunmamıştır. İnsan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin aspart ve insülin lispro'nun ayarlı insan kaynaklı (human resources=HR) tahminleri 1 civarındadır. Ancak doz ayarlaması yapıldığında insülin glarjin için HR 0.86'dan 1.18'e yükselmektedir. Ayrıca insan insülini kullanımında artan dozla (<20, 20-40, >40 U) 100 insan-yıl insidans 1.7, 2.4 ve 3.1 olarak bulunurken, insülin glarjin için bu insidans 1.9, 2.0 ve 5.3 olarak bulunmuştur. İnsülin glarjinle insan insülini karşılaştırılırsa, insülin glarjin uzun etki süreli bir insülin analogu olduğu için ilacı kullanan popülasyonun %95'i için ortalama gerekli doz 59 U iken, insan insülini için 100 U'dir. Bu durumda bir karşılaştırma yapılırsa, insülin glarjinin insan insülinine karşı

ayarlanmış HR dozunda insidans >40 U için 1.6 iken, daha düşük dozlarda 1 düşüktür. Ancak yine de bu iki insülini doğrudan karşılaştırmanın doğru olmayacağı, diğer birçok faktörün de doz-etki ilişkisini etkileyebileceği belirtilmiştir⁵¹.

İsveç'te yapılan çalışma Jonasson ve ark. tarafından yürütülmüş, İsveç ulusal kayıtları ile bağlantılı çalışılmıştır. Çalışmaya 114.841 kişi dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanların yaşları 35 ile 84 arasında değişmektedir ve kanser geçmişi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 1 Temmuz 2005 ile 31 Aralık 2005 arasında hastalar belirlenmiş ve 1 Ocak 2006'dan 31 Aralık 2007'ye dek hastaların kanser insidansları belirlenmiştir. Çalışmada insülin analoglarının kullanımı ile kanser arasında bir pozitif ilişki bulunmamıştır. Yaş ve cinsiyet ayarlaması yapıldıktan sonra, kadınlarda artan günlük insülin glarjin dozları ile meme kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artan bir risk belirlenmiştir (HR=1.99). Ancak bunun bu kanser türünde zaten gözlenen ani bir artış nedeniyle mi, yoksa doğrudan glarjin kullanımına mı bağlı olduğu noktasında araştırmacılar tam bir sonuca varamamıştır. Ayrıca gastrointestinal kanserler için riskte orta derecede bir artış belirlenmişken (HR=1.27), prostat kanseri için bir risk artış görülmüştür (HR=1.07)⁵².

İngiltere'de Currie ve ark. tarafından yapılan retrospektif, kohort çalışmaya 40 yaş üzeri, 2000 yılından sonra diyabet tedavisine başlayan, 62.809 tip 2 diyabet hastası dahil edilmiş ve kan glukoz düşüren ajanlarla (oral antidiyabetikler, insan insülini, insülin analogları) solid tümör gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmadaki hastalar metformin grubu, sülfanil üre grubu, kombine terapi grubu (metformin+sülfanil üre) ve insülin grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İnsülin grubu ise kendi içinde insülin glarjin grubu, bifazik analog grubu ve insan bifazik insülin grubu olarak üçe ayrılmıştır. Çalışma sonucunda metformin monoterapisinin kanser açısından en düşük risk oluşturuca ilaç tedavisi olduğu, bunu kombine terapinin takip ettiği (ayarlanmış HR= 1.08), daha sonra sülfanil üre tedavisinin geldiği (ayarlanmış HR=1.36) ve en çok riskin insülin glarjin kullanan hastalarda görüldüğü belirlenmiştir (ayarlanmış HR:1.42). İnsülin terapisine meformin eklemenin oluşan kanser riskini azalttığı da belirtilmiştir. Ayrıca tek başına insan insüliniyle karşılaştırıldığında insülin glarjinin oluşturduğu risk daha fazladır (HR=1.24). Metformin terapisiyle karşılaştırıldığında

insülin uygulamasının kolorektal (HR=1.69) ve pankreas kanseri riskini (HR=4.63) artırdığı; ancak meme ve prostat kanseri risklerinde bir değişim yapmadığı bildirilmiştir. Sülfanil üre uygulamasının da insülin uygulamasına benzer bir risk tablosu oluşturduğu belirtilmiştir. Sonuçta insülin ve analoglarının metformine göre solid kanser oluşturma risklerinin olduğu ve metformin kombinasyon terapilerinin kolon ve pankreas kanser oluşma risklerini ortadan kaldırdığı belirtilmiştir. Ayrıca insan insülini ile karşılaştırıldığında diğer insülin analoglarının kanser riskini artırmadıkları bildirilmiştir⁵³.

İskoçya'da yapılan bir kohort çalışmada ise insülin glarjin ve kanser insidansı arasındaki ilişki Colhoun ve SDRN Epidemiology Group tarafından incelenmiştir. Araştırmacılar tarafından diyabet tanısı konmuş bireylerin 1 Ocak 2002 ve 31 Aralık 2005 arasındaki kanser geliştirme insidansları incelenmiştir. Çalışmanın bir bölümünde 2003 yılında 4 aylık bir süre içinde 36.254 hastada görülen 715 kanser vakası (fiske kohort çalışması) ve diğer bölümünde bu süre içinde yeni insülin kullanmaya başlayan 12.852 kişideki 381 kanser vakası (kohort çalışma) incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda insülin glarjin kullananların tüm kanser tipleri için insidansları insülin glarjin kullanmayan ve diğer terapileri alan hastalarla aynı bulunmuştur (HR=1.02); ancak sadece diğer insülin tipleri ile bir karşılaştırma yapıldığında yalnız glarjin kullanan (n=447) hastalarda diğer hastalara oranla (n=32.295) tüm kanser tiplerinin insidansında bir artış görülmüştür (HR=1.55). Diğer taraftan insülin glarjinle beraber diğer insülinleri kullanan hastalarda kanser insidansının azaldığı bildirilmiştir (HR=0.81). İnsülin glarjin ile sadece meme kanseri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tüm hastalar için HR=1.49 bulunurken; glarjin dışında diğer insülin kullananlara göre HR=3.39 bulunmuştur (p=0.004). Araştırmacılar 4 yıl boyunca yapılan inceleme sonucunda insülin glarjinin tüm kanser tiplerini veya bazı spesifik tip kanserleri (meme gibi) artırdığını belirtmişlerdir⁵⁴.

Bu dört kapsamlı çalışmanın sonuçlarının yayınlanmasından sonra Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMEA) yayınladığı raporda bu çalışmaların sonuçlarının birbiriyle çelişkili olduğunu ve glarjin ile kanser arasındaki ilişkinin ne kanıtlanabildiğini ne de ortadan kaldırılabildiğini belirtmiştir ve çalışma sonuçlarını detaylı bir şekilde inceleyeceğini bildirilmiştir. İnsülin glarjin kullanan hastalara tedaviyi bırakmamaları da önerilmiştir⁵⁵. EMEA daha sonra yayınladığı

raporda ise, bu çalışmalarda elde edilen verilerin çelişkisinden yola çıkarak prospektüslerde bir değişiklik yapılmasının gerekli olmadığını belirtmiştir⁵⁵. Amerikan Diyabet Birliği (The American Diabetes Association, ADA) de çalışmaların sonuçlarını “çelişkili ve kafa karıştırıcı” bulunduğunu bildirmiş ve bu konuda bir sonuca varmak için yetersiz olduğunu, glarjin kullanan hastaların tedavilerine devam etmeleri gerektiğini belirtmiştir⁵⁶. Diğer taraftan insülin detemir’in üretici firmasının yaptığı bir çalışmada ise, detemir’in 100 kişi-yılda yaptığı malign neoplazma insidansı 0.87 bulunurken, glarjinin için bu insidans 1.27 bulunmuştur. Meme kanserinde ise detemir için insidans 0.11 (n=1), glarjin için 0.48 (n=3) olarak elde edilmiştir⁵⁷.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda tüm kanserler üzerindeki etkiler belirlenmek yerine spesifik kanser tipleri ile glarjin arasındaki ilişki daha detaylı araştırılmalıdır. Daha önce kanser geçiren hastalar çalışmalara dahil edilmemeli; araştırılan kanserlerin latent periyodu ile glarjine başlama arasındaki süreç iyi değerlendirilmelidir. Ayrıca glarjinin kısa dönemde kanser riski oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmelidir. Çalışmalarda kullanılan gruplar net olarak belli edilmeli (örneğin insülin glarjine karşı insan insülini grubu gibi) ve hastaların kullanım süresi, cinsiyeti, yaşadığı yer gibi ayarlamaları iyi yapılmalı ve tüm bu açılardan gruplar birbirine denk olmalıdır. Ayrıca doz-etki ilişkileri ve hastaların tedaviye uyunçları iyi belirlenmelidir⁵⁸.

Sonuç

İnsülin glarjin, uzun etki süreli, öngörülebilir bir konsantrasyon/zaman profili göstermesi, kan şekeri kontrolünü uzun süre sağlayabilmesi ve diğer insülinlere göre hipoglisemi potansiyelinin oldukça düşük olması açısından tercih edilen bir insülin analogudur. Ancak, yapılan çalışmalarda diğer insülin türlerine göre daha yüksek kanser riski oluşturabileceği bildirilmektedir. Ayrıca DR, lipoatrofi ve alerjik reaksiyonlar gibi birçok ters etkiyi oluşturabileceği rapor edilmektedir. Bu nedenle, başta hassas popülasyonlar olmak üzere hekim kontrolünde dikkatli bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Konu ile ilgili çelişkili hususların kesinleşebilmesi için kapsamlı izleme çalışmaları ve güvenilir geribildirimlerin alınıp değerlendirilmesi gerekmektedir.

Özet

Diabetes mellitus vücudun yeteri kadar insülin üretememesi (Tip 1) veya üretilen insüline yeteri kadar cevap verememesi (Tip 2) ile ortaya çıkan ve yüksek kan şekeri ile kendini gösteren bir hastalıktır. İnsülin, pankreasta üretilen ve vücudun glukozu absorplamasını ve enerjiye dönüştürmesini sağlayan bir hormondur. Eğer vücutta yeteri kadar glukoz emilimi olmazsa, hiperglisemi ortaya çıkar ve birçok potansiyel medikal komplikasyonlara neden olur. Obezite, hareketsiz yaşam tarzı, popülasyonun yaşlanması ve geriatric mortalite oranındaki düşüş diyabet insidansında artışa neden olmaktadır. İnsülin analogları, doğada bulunan insülin formlarından farklı olarak sentezlenen ve glisemik kontrolü sağlamak için kullanılan anti-diyabetiklerdir. İnsülin glarjin ($C_{267}H_{408}N_{72}O_{77}S_6$), rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen uzun etki süreli bir insan insülini analogudur. Etki süresi 18-26 saat arasındadır ve "pik" oluşturmayan bir profil çizen etki-zaman eğrisi verir. Bu derlemede insülin glarjinin toksikolojik profiline (farmako/toksiko-kinetik ve dinamiği, yan etkileri, ilaç etkileşimleri ve kanser ile ilişkisi) ilişkin verilerden bahsedilecektir.

Anahtar kelimeler: Diyabet, insülin, insülin analogları, insülin glarjin toksikolojisi, kanser

Summary

Toxicological Evaluation of Insulin Glargine

Diabetes mellitus is a disease in which a person has a high blood glucose level as a result of the body either not producing enough insulin (Type 1), or because body cells do not properly respond to the insulin that is produced (Type 2). Insulin is a hormone produced in the pancreas which enables body cells to absorb glucose, to turn into energy. If the body cells do not absorb the glucose, hyperglycemia leads to various potential medical complications. Obesity, sedentary life style, aging population and mortality decreases of geriatric population cause increases in the incidence of diabetes. Insulin analogues are altered forms of insulin, different from any occurring in nature and they are anti-diabetics used for supplying glycemic control. Insulin glargine ($C_{267}H_{408}N_{72}O_{77}S_6$)

is a human insulin analogue produced by recombinant DNA technology. It is a long-acting analogue with a duration of action of 18 to 26 hours and with a “peakless” profile of effect-time curve. This review will focus on the toxicological profile of insulin glargine: pharmaco/toxico-kinetics and dynamics, side effects, drug interactions and its relationship with cancer due to evidences related to the subject.

Key words: Diabetes, insulin, insulin analogues, insulin glargine and its toxicology, cancer,

KAYNAKLAR

1. Rother, K.I. : Diabetes treatment—bridging the divide. *New Engl J Med*, 356, 1499 (2007)
2. Masharani, U., “Diabetes mellitus and hypoglisemia”, Tierney, L.M., McPhee, S.J., Papadakis MA (Eds.) *Current medical Diagnosis and Treatment*. International Edition, New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, (2002), sayfa 1203.
3. Sabetsky, V., Ekblom, J. : Insulin: a new era for an old hormone. *Pharmacol Res*, 61, 1 (2010)
4. Carr, D.B., Gabbe, S. : Gestational Diabetes: Detection, Management, and Implications. *Clin Diabetes*, 16: 4 (1998)
5. Zimmet, P., Alberti, K.G., Shaw, J. : Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 414, 782 (2001)
6. Chatterjee, S., Tringham, J.R., Davies, M.J. : Insulin glargine and its place in the treatment of Types 1 and 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*, 7: 1357 (2006)
7. Diabetes: facts and figures. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2003. <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/diabetes-diabete/english/facts/index.html>.
8. Guidance for Industry. Diabetes mellitus. Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. Draft guidance. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). February 2008, 1-34. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>.
9. An introduction to insulin analogues and premixed insulin analogues. 2005. http://www.schererclin.com/Intro_To_Insulin.pdf.
10. Hartman, I. : Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life, and adherence. *Clin Med Res*, 6, 54 (2008)
11. Guerci, B., Sauvanet, J.P. : Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab*, 31, 4S7 (2005)
12. Lantus Injection. Description. http://www.theodora.com/drugs/lantus_injection_sanofi_aventis.html.
13. Singh, S.R., Ahmad, F., Lal, A., Yu, C., Bai, Z., Bennett, H. : Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 180, 385 (2009)
14. Levien, T.L., Baker, D.E., White, J.R. Jr., Campbell, R.K. : Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother*, 36,1019 (2002)

15. Abrahamson, M.J. : Basal insulins: Pharmacological properties and patient perspectives. *Prim Care Diabetes*, 4S1, S19 (2010)
16. Gillies, P.S., Figgitt, D.P., Lamb, H.M. : Insulin glargine. *Drugs*, 59, 253 (2000)
17. Hirsch, I.B., Bode, B.W., Garg, S., Lane, W.S., Sussman, A., Hu, P., Santiago, O.M., Kolaczynski, J.W., Insulin Aspart CSII/MDI Comparison Study Group. : Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*, 28, 533 (2005)
18. Sommerfeld, M.R., Müller, G., Tschank, G., Seipke, G., Habermann, P., Kurrle, R., Tennagels, N. : In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One*, 5, e9540 (2010)
19. Kurtzhals, P., Schäffer, L., Sørensen, A., Kristensen, C., Jonassen, I., Schmid, C., Trüb, T. : Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 49, 999 (2000)
20. Stammberger, I., Seipke, G., Bartels, T. : Insulin glulisine--a comprehensive preclinical evaluation. *Int J Toxicol*, 25, 25 (2006)
21. Insulin Glargine (rDNA origin) Injection. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/meds/a600027.html>.
22. Horvath, K., Jeitler, K., Berghold, A., Ebrahim, S.H., Gratzner, T.W., Plank, J., Kaiser, T., Pieber, T.R., Siebenhofer, A. : Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD005613, (2007)
23. Morris, A.D., Boyle, D.I., McMahon, A.D., Greene, S.A., MacDonald, T.M., Newton, R.W. : Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet*, 350, 1505 (1997)
24. Rhee, M.K., Slocum, W., Ziemer, D.C., Culler, S.D., Cook, C.B., El-Kebbi, I.M., Gallina, D.L., Barnes, C., Phillips, L.S. : Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ*, 31, 240 (2005)
25. Bronson, S.K., Reiter, C.E., Gardner, T.W. : An eye on insulin. *J Clin Invest*, 111, 1817 (2003)
26. Gargiulo, P., Giusti, C., Pietrobono, D., La Torre, D., Diacono, D., Tamburrano, G. : Diabetes mellitus and retinopathy. *Dig Liver Dis*, 36S1, S101 (2004)
27. Valentine, W.J., Palmer, A.J., Erny-Albrecht, K.M., Ray, J.A., Cobden, D., Foos, V., Lurati, F.M., Roze, S. : Cost-effectiveness of basal insulin from a US health system perspective: comparative analyses of detemir, glargine, and NPH. *Adv Ther*, 23, 191 (2006)
28. Davis, M.D., Beck, R.W., Home, P.D., Sandow, J., Ferris, F.L. : Early retinopathy progression in four randomized trials comparing insulin glargine and NPH [corrected] insulin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 115, 240 (2007)
29. Rosenstock, J., Park, G., Zimmerman, J., U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. : Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. *Diabetes Care*, 23, 1137 (2000)
30. Comparison of Insulin Glargine and NPH Human Insulin in Progression of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174824?term=NCT00174824&rank=1>.
31. Chantelau, E., Kimmerle, R., Meyer-Schwickerath, R. : Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy. *Arch Physiol Biochem*, 114, 54 (2008)

32. Valentine, W.J., Palmer, A.J., Lammert, M., Nicklasson, L., Foos, V., Roze, S. : Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Curr Med Res Opin*, 21, 2063 (2005)
33. EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Nicolucci, A., Maione, A., Franciosi, M., Amoretti, R., Busetto, E., Capani, F., Bruttomesso, D., Di Bartolo, P., Girelli, A., Leonetti, F., Morviducci, L., Ponzì, P., Vitacolonna, E. : Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med*, 25, 213 (2008)
34. Holstein, A., Stege, H., Kovacs, P. : Lipoatrophy associated with the use of insulin analogues: a new case associated with the use of insulin glargine and review of the literature. *Expert Opin Drug Saf*, 9, 225 (2010)
35. Arranz, A., Andia, V., López-Guzmán, A. : A case of lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care*, 27, 625. (2004)
36. Griffin, M.E., Feder, A., Tamborlane, W.V. : Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy: an old complication, a new cause? *Diabetes Care*, 24, 174 (2001)
37. Ampudia-Blasco, F.J., Hasbum, B., Carmena, R. : A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care*, 26, 953 (2003)
38. Ampudia-Blasco, F.J., Girbes J, Carmena R. : A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care*, 28, 2983, (2005)
39. Reeves, W.G., Allen, B.R., Tattersall, R.B. : Insulin-induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J*, 280, 1500 (1980)
40. Atlan-Gepner, C., Bongrand, P., Farnarier, C. : Insulin-induced lipoatrophy in type I diabetes. A possible tumor necrosis factor-alpha-mediated dedifferentiation of adipocytes. *Diabetes Care*, 19, 1283 (1996)
41. Nagai, T., Nagai, Y., Tomizawa, T., Mori, M. : Immediate-type human insulin allergy successfully treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Intern Med*, 36, 575 (1997)
42. Kumar, D. : Lispro analog for treatment of generalized allergy to human insulin. *Diabetes Care*, 20, 1357 (1997)
43. Castéra, V., Dutour-Meyer, A., Koepfel, M., Petitjean, C., Darmon, P. : Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab*, 31, 391 (2005)
44. Gonzalo, M.A., De Argila, D., Revenga, F., García, J.M., Díaz, J., Morales, F. Cutaneous allergy to human (recombinant DNA) insulin. *Allergy*, 53, 106 (1998)
45. Pratt, E.J., Miles, P., Kerr, D. : Localized insulin allergy treated with continuous subcutaneous insulin. *Diabet Med*, 18, 515 (2001)
46. Näf, S., Esmatjes, E., Recasens, M., Valero, A., Halperin, I., Levy, I., Gomis, R.. : Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. *Diabetes Care*, 25, 634 (2002)
47. Barranco, R., Herrero, T., Tornero, P., Barrio, M., Frutos, C., Rodríguez, A., Malveti, V., Luisa Baeza, M. : Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy*, 58, 536 (2003)
48. Lantus. Insulin glargine [r DNA origin] injection. <http://products.sanofi-aventis.us/lantus/lantus.html>

49. Chakkarwar, P.N., Manjrekar, N.A. İnsülin glargine: A long acting insülin analog. *J Postgrad Med*, 51, 68 (2005)
50. Product information. Lantus (İnsülin glargine). Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals, February 2001.
51. Hemkens, L.G., Bender, R., Grouven, U., Sawicki, P.T. : Insulin glargine and cancer. *Lancet*, 374, 1743 (2009)
52. 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*, 52, 1745 (2009)
53. Currie, C.J., McEwan, P., Poole, C., Valentine, W.J., Palmer, A.J., Lammert, M., Nicklasson, L., Foos, V., Roze, S. : Comments on long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin-naïve type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Curr Med Res Opin*, 22, 967 (2006)
54. Colhoun, H.M., SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia*, 52, 1755 (2009)
55. European Medicines Agency. Press Release. European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. London, 23 July 2009. Doc. Ref. EMEA/470632/2009. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/47063209en.pdf>.
56. The American Diabetes Association (ADA). : Statement from the American Diabetes Association Related to Studies Published in 'Diabetologia'. Research conflicting and inconclusive; Patients should not stop using insulin and should talk to their doctor. <http://www.diabetes.org/for-media/2009/statement-from-the-american-2009-1.html>.
57. Bloomgarden, Z.T. : No increased cancer risk with insulin detemir vs. human insulin. 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. <http://www.endocrinetoday.com/pda.aspx?rid=44328>.
58. Hernández-Díaz, S., Adami, H.O. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations. *Diabetologia*, 53, 802 (2010)