

# Insulina glargina y riesgo de cáncer

MERCEDES RIGLA CROS

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

En los últimos años, la otrora plácida historia de la insulino terapia ha sufrido diversos e inesperados giros. Estos sobresaltos se inician con la introducción de los análogos de insulina, moléculas destinadas, en teoría, a mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes mellitus y, como consecuencia, la de los profesionales sanitarios. Véase como ejemplo la inducción de cáncer de mama en roedores del prometedor análogo rápido ASP B-10 (Novo Nordisk)<sup>1</sup>, las dudas sobre los efectos en progresión de la retinopatía de la insulina lispro (Lilly)<sup>2</sup> o de la insulina glargina (Sanofi-Aventis)<sup>3</sup>, la retirada de la insulina inhalada Exubera (Pfizer)<sup>4</sup> y su asociación con cáncer de pulmón, etc. Siguiendo con la perspectiva histórica, sorprende la generalización del uso de análogos a pesar de sus limitadas ventajas sobre las insulinas humanas y su mayor coste, y más produciéndose poco después de la publicación del estudio que demuestra los beneficios del tratamiento con insulina regular y NPH en las complicaciones tardías de la diabetes mellitus<sup>5</sup>.

Por el momento, el último episodio de esta historia se produce tras la publicación en *Diabetologia* de varios estudios observacionales que encuentran una asociación entre el uso de insulina glargina y la aparición de cáncer, especialmente cáncer de mama. Según lo publicado, el caso empieza con el envío a la revista de un estudio llevado a cabo por el IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) alemán, institución que adquirió notoriedad en el mundo de la diabetología por concluir que las escasas diferencias en eficacia no justificaban el cambio de insulinas humanas por análogos. Se trata de un estudio de cohortes en el que los datos analizados provienen de la mayor aseguradora del país<sup>6</sup>, con un total de casi 18 millones de asegurados. El subgrupo estudiado venía definido por la edad (más de 18 años), la ausencia de diagnóstico o sospecha de neoplasia en los 3 años previos, el diagnóstico de diabetes, la ausencia de tratamiento con insulina en el año previo y, finalmente, que

el tratamiento fuera sólo con un único tipo de insulina no animal. Así las cohortes estudiadas fueron: insulina humana (n = 95.804), aspartato (n = 4.103), lispro (n = 3.269) y glargina (n = 23.855). El seguimiento se inició en enero de 2001 (primera inclusión) y finalizó el 30 de junio de 2005. El análisis inicial muestra una menor incidencia de cáncer (15%) en sujetos tratados con glargina que en los tratados con insulinas humanas. Sin embargo, al observar que las dosis empleadas con glargina eran claramente menores (mediana, 22 U/día frente a 37 U/día), y que existía una asociación evidente entre dosis de insulina y riesgo de cáncer, los autores estratificaron el análisis en función de la dosis diaria y observaron un riesgo relativo (RR) siempre superior para glargina que, a dosis de 50 U/día, fue de 1,31 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-1,42). De los seis revisores del manuscrito, tres aconsejaron su publicación y tres no. Conocedores de las implicaciones de la publicación de estos resultados de forma aislada, un consejo asesor de la European Association for the Study of Diabetes decidió contactar con epidemiólogos de Suecia, Escocia e Inglaterra para que exploraran en sus bases de datos si se confirmaba o se refutaba esta posible asociación.

El estudio sueco<sup>7</sup> incluyó el seguimiento de 114.841 pacientes entre 35 y 84 años de edad a los que se había prescrito insulina en los 6 meses anteriores al periodo de seguimiento, que comprendió los años 2006 y 2007. Se definieron 3 grupos: glargina en monoterapia (5,2%), glargina en combinación con otra insulina (17,7%) y otras insulinas diferentes de glargina (77,1%). Tras ajustar por variables que pudieran sesgar los resultados (edad, tabaquismo, índice de masa corporal, edad de inicio de la diabetes mellitus, edad al nacimiento del primer hijo, enfermedad cardiovascular o uso de estrógenos), el RR observado para cáncer de mama fue 1,97 (IC del 95%, 1,29-3,00). Aunque se trata de un estudio metodológicamente excelente, tiene un problema fundamental que sorprendentemente no ha sido comentado: el porcentaje elevado de casos perdidos en las diferentes variables de control. Sin embargo, las críticas se han centrado en la posibilidad de que sea el azar el causante de esta diferencia entre los grupos, problema común a todos los estudios observacio-

Correspondencia: Dra. M. Rigla Cros.  
Correo electrónico: mrigla@tauli.cat

nales. Otra cuestión criticada es el escaso tiempo de seguimiento, argumentando que el tiempo de acción de la insulina glargina sería insuficiente para producir una transformación maligna. Sin embargo, sí existe un precedente clínico claro a favor de que la acción promotora de tumores de mama pueda producirse en poco tiempo: la suspensión del tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas. A raíz de la publicación de los resultados del estudio WHI (Women's Health Initiative) en julio de 2002, se observó al año siguiente un descenso importante en la incidencia de cáncer de mama en Estados Unidos, que en mujeres de entre 65 y 69 años fue del 14,3%<sup>8</sup>.

El estudio escocés<sup>9</sup> analiza una cohorte fija de 36.254 sujetos, seleccionada a partir del uso de insulina durante un periodo de 4 meses en 2003 y una cohorte de pacientes que iniciaron tratamiento durante el periodo de estudio: los años 2002 a 2005. Los autores concluyeron que a pesar de observar que en los sujetos tratados con glargina en monoterapia el RR ajustado de cáncer y, especialmente, de cáncer de mama fue significativamente superior (hasta 5,04 en el modelo más desfavorable), esta diferencia puede ser espuria por el bajo número de casos observados y las diferentes características de los grupos estudiados.

Pero no todo son noticias inquietantes: a los efectos beneficiosos de la metformina en control glucémico y la reducción del riesgo cardiovascular que le acompaña, se añade cada vez con más rotundidad el efecto reductor del riesgo de cáncer de este fármaco. Así se deriva de los resultados del estudio inglés<sup>10</sup>, mencionado anteriormente, que demuestra una reducción del riesgo de varios tipos de cáncer en sujetos con diabetes tratados con metformina. Reforzando estos resultados, encontramos un trabajo publicado muy recientemente en la revista *Journal of Clinical Oncology* en el que se demuestra que en las mujeres tratadas con metformina el número de respuestas completas patológicas, es decir, ausencia de tumor en la pieza quirúrgica tras quimioterapia neoadyuvante por cáncer de mama, es muy superior al número obtenido en las pacientes no tratadas con este fármaco<sup>11</sup>.

En 2000, año en que la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos aprobó el uso de glargina, esta agencia pidió a la farmacéutica Sanofi Aventis que desarrollase un estudio de fase IV para aclarar las posibles dudas sobre la seguridad del nuevo tratamiento en los pacientes con retinopatía. Finalmente, en el mismo número de *Diabetologia* en el que se publican los estudios de riesgo de cáncer, se presentaron los resultados de este estudio<sup>12</sup>. Siendo un estudio aleatorizado con 5 años de seguimiento, que comparaba insulina humana y glargina, los editores pidieron que se revisaran los datos obtenidos en cuanto a incidencia de cáncer. En este estudio no se obtuvieron diferencias entre los grupos en términos de incidencia de cáncer. La conclusión parece reforzar la seguridad del produc-

to, pero de este trabajo no puede derivarse directamente –al menos por los datos publicados– esta conclusión, puesto que todos los pacientes incluidos fueron tratados previamente con insulina y no se informa de cuántos en el grupo aleatorizado a usar insulina humana habían seguido tratamiento con glargina.

Finalmente y, como consecuencia de los hallazgos en los estudios adicionales, el comité editorial de la revista decidió su publicación. A partir de la publicación de estos trabajos se han escrito varios editoriales y comunicados que ofrecen lecturas diversas<sup>13-15</sup>. Un punto en el que todas las opiniones parecen coincidir es en que no puede plantearse la realización de un estudio prospectivo aleatorizado que realmente demuestre o refute la hipótesis de que existe un efecto promotor de la insulina glargina en el desarrollo de cáncer, especialmente de mama. Es cierto que, si el objetivo fuera demostrar con rotundidad que el uso de glargina incrementa el riesgo de cáncer, la evidencia hasta el momento sería muy pobre. Los estudios observacionales nunca podrán demostrar que existe una relación causa-efecto. Sin embargo, el verdadero objetivo debería ser demostrar su seguridad, es decir, que el tratamiento con insulina glargina es suficientemente seguro y que, en todo caso, el escaso riesgo puede asumirse. Esto es especialmente necesario puesto que existen alternativas terapéuticas de eficacia similar, como lo es la propia insulina NPH. Si los estudios observacionales no son suficientemente esclarecedores y los estudios aleatorizados no son éticamente realizables, es evidente que hemos de volver la vista también hacia los estudios básicos, tanto en líneas celulares como en animales, como fuente de información al respecto. Es conocido que el receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) está sobreexpresado en las células de cáncer de mama. A raíz de este caso, se ha recuperado y citado múltiples veces el estudio de Kurthals et al<sup>16</sup>, publicado el mismo año de la aprobación por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento de la insulina glargina. En este estudio, se demostró que la insulina glargina tiene una capacidad de unión al receptor de IGF-1 y una potencia mitogénica de 6 a 8 veces superior a la insulina humana en una línea celular de osteosarcoma. Sin embargo, el estudio más inquietante es de reciente publicación<sup>17</sup> y demuestra que, a diferencia de las insulinas humanas y los análogos lispro, aspartato y detemir, la insulina glargina, a dosis equivalentes a las terapéuticas, estimula claramente la proliferación mediante la activación del receptor de IGF-1 y la vía de la cinasa MAP (*mitogen activated protein*) en la línea celular de cáncer de mama MCF7. La crítica a estos resultados sería que, antes y después de su absorción, la insulina glargina se degrada parcialmente a dos metabolitos con más homología con la insulina humana y, por lo tanto, menos mitogénicos.

En conclusión, varios estudios observacionales demuestran una asociación inesperada entre el tratamien-

to con insulina glargina y un incremento del riesgo de cáncer. Aunque obviamente estos estudios no proporcionan ninguna evidencia de causalidad, la conocida acción mitogénica incrementada de la insulina glargina hace plausible esta relación. Es por tanto imprescindible que en un plazo breve dispongamos de más datos clínicos y básicos que nos permitan garantizar la seguridad de los pacientes que siguen tratamiento con este análogo de acción prolongada de la insulina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jørgensen LN, Dideriksen LH, Drejer K. Carcinogenic effect of human insulin analogue B10Asp in female rats. *Diabetologia*. 1992;35 Suppl 1:A3.
2. Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson D. Insulin Lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care*. 1999;22: 874-6.
3. Berger M. Safety of insulin glargine. *Lancet*. 2000;356:2013.
4. Pfizer Statement on Exubera Labeling Update in the United States. Disponible en: [http://mediaroom.pfizer.com/portal/site/pfizer/?ndmViewId=news\\_view&newsId=20080409005647&newsLang=en](http://mediaroom.pfizer.com/portal/site/pfizer/?ndmViewId=news_view&newsId=20080409005647&newsLang=en). Acceso 14.08.2009
5. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
6. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*. 2009;52:1732-44.
7. 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.
8. Jemal A, Ward E, Thun MJ. Recent trends in breast cancer incidence rates by age and tumor characteristics among U.S. women. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R28.
9. 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.
10. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:1766-77.
11. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:3297-302.
12. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Halle JP, Hramiak I, 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;52:1971-3.
13. Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia*. 2009;52:1699-708.
14. Pocock S, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm *Lancet*. 2009;374:511-3.
15. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer – an unsubstantiated allegation. *Diab Tech Ther*. 2009;11:473-6.
16. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*. 2000;49:999-1005.
17. Shukla A, Grisouard J, Ehermann V, Hremani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr-Rel Cancer*. 2009;16:429-41.