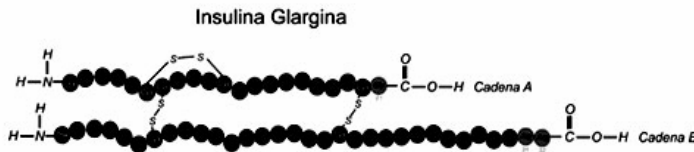


## Reflexiones sobre la insulina glargina y posible asociación con desarrollo de cáncer

La insulina glargina es un análogo de la insulina de acción prolongada (molécula de insulina que se ha modificado para conseguir efectos más sostenidos después de la inyección). Contiene residuos de arginina en las posiciones B31 y B32, así como una sustitución de glicina en la A21.



La diabetes tipo 2 se ha relacionado con un incremento de mayor riesgo de ciertos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, colon y páncreas. Estos tumores son insulín-activos in vitro, aumentando la posibilidad de que la insulina podría actuar como un factor de crecimiento tumoral.

Con este debate de base, la revista *Diabetología*<sup>1</sup> (el pasado mes de junio) y *Drug Safety Update*<sup>2</sup> (septiembre) han publicado una recopilación de los datos procedentes de estudios epidemiológicos sobre la posible asociación entre el uso de la insulina glargina (Lantus®) y el desarrollo de cáncer.

Table: Studies of cancer risk for insulin glargine

	Any malignancy, hazard ratio (95% CI)	Breast cancer, hazard ratio (95% CI)
Hemkens et al <sup>3</sup>	1.18 (1.08-1.28)*	Not assessed
Currie et al <sup>4</sup>	0.81 (0.59-1.11)† 1.14 (0.84-1.52)‡	0.86 (0.42-1.75)§
Colhoun et al <sup>5</sup> (incident insulin cohort)	0.87 (0.63-1.21)	1.47 (0.59-3.64)
Jonasson et al <sup>6</sup>	1.06 (0.90-1.25)	1.97 (1.30-3.00)

Comparators: \*Human insulin alone. †Long-acting human insulin; data derived to ensure consistency of comparators and are not cited in original paper. ‡Biphasic human insulin; data derived to ensure consistency of comparators and are not cited in original paper. §All insulins. ||Non-glargine insulin.

Cada uno de ellos llegó a diferentes hallazgos:

1.- El estudio realizado en Alemania (Hemkens et al)<sup>3</sup> detectó una asociación dosis-dependiente entre el uso de insulina glargina y el diagnóstico de cáncer, sin embargo, no se dispone de información de los tipos de cáncer estudiados.

2.- En el estudio llevado a cabo en Reino Unido (Currie et al)<sup>4</sup> no se observó asociación entre el uso de insulina glargina, u otros tipos de insulina, y diagnóstico de cáncer (de mama, colorrectal, pancreático o de próstata).

3 y 4.- En los estudios escocés (Colhoun et al)<sup>5</sup> y sueco (Jonasson et al)<sup>6</sup> se observaron unas asociaciones entre el diagnóstico de cáncer de mama y el uso de insulina glargina en monoterapia. Sin embargo, el grupo de pacientes que utilizaba este análogo de insulina junto con otros tipos de insulina no mostró este incremento de riesgo. No se observó esta asociación

con otros tipos de cáncer. En ninguno de los estudios se analizó la relación con la dosis de insulina.

Estos resultados presentan una serie de inconsistencias:

- Son estudios relativamente cortos en cuanto a la duración de la exposición y al periodo de observación para estudiar el cáncer inducido por el fármaco o modificado por éste.
- Presentan problemas metodológicos, incluyendo sesgos de selección, diferente opción en el grupo comparador, e información incompleta sobre factores de riesgo y, aunque controlan ciertos factores de riesgo, no lo hacen con los factores más conocidos que influyen en el cáncer de mama.

Un análisis post-hoc de los datos de un ensayo clínico aleatorizado<sup>7</sup>, donde analizan el riesgo de padecer cáncer como variable secundaria, muestra que un 0,6% de los pacientes del grupo Insulina glargina (n= 514) desarrollaron cáncer frente a un 1% de los pacientes del grupo NPH (n= 503). Este estudio fue diseñado inicialmente para evaluar el efecto protector sobre la retina con la administración de la insulina glargina y la insulina NPH y los resultados no mostraron un mayor riesgo de desarrollo o progresión de retinopatía diabética (considerada un marcador de mitogenicidad, como sugieren varios estudio in vitro) con insulina glargina comparada con insulina NPH en pacientes con DM2. El estudio fue financiado por Sanofi-Aventis.

Ante la alerta surgida tras la publicación de estos estudios, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS)<sup>8</sup>, la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>9</sup> y la FDA<sup>10</sup> emitieron en el mismo mes de su publicación las correspondientes notas informativas sobre la seguridad de la Insulina Glargina.

La nota informativa emitida por la AEMPS resumía las inconsistencias comentadas en relación a los resultados de los cuatro estudios observacionales y avanzaba las siguientes conclusiones:

1. En el momento actual, esta asociación no puede ser confirmada ni descartada y es necesaria una evaluación detallada no solo de los resultados de los mencionados estudios, sino de toda la evidencia científica disponible.
2. La insulina es un tratamiento eficaz y seguro y no existe evidencia de que cause cáncer. Los resultados de los estudios, en caso de confirmarse, sugieren que determinados análogos de la insulina de duración prolongada podrían estimular el desarrollo de un cáncer ya iniciado.
3. No hay evidencia de riesgo en pacientes con diabetes tipo 1, dado que los estudios incluyeron fundamentalmente pacientes con diabetes tipo 2.
4. Los análogos de insulina de duración de acción corta no parecen asociarse a este riesgo potencial.

En el mes de septiembre la AEMPS<sup>11</sup> actualizó de nuevo la información reforzando estas recomendaciones emitidas en junio.

En consecuencia, tanto la EMEA como la AEMPS consideraban que la información disponible en dicho momento sobre una posible asociación entre el uso de la insulina glargina (Lantus®) y el desarrollo de cáncer era insuficiente como para adoptar medidas reguladoras o recomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente, como medida de precaución, a exclusivo criterio médico.

Además de las citadas notas de informativas, numerosos boletines, artículos y editoriales han recopilado, resumido y comentado los últimos datos de seguridad disponibles hasta la fecha de Insulina Glargina<sup>12, 13, 14, 15</sup>

### Conclusiones y reflexiones:

a) Es conocido que la diabetes tipo 2 está asociada a un incremento del riesgo de ciertos tipos de cáncer (mama, colon y páncreas); este tipo de tumores responden a la insulina in vitro, planteando la posibilidad que la insulina pueda actuar como factor de crecimiento tumoral.

b) Las alteraciones de la molécula de las nuevas insulinas biotecnológicas confieren a estas distintas actividades tróficas, que les atribuyen diferencias en la duración de la fijación al receptor de la insulina. Varios estudios experimentales in vitro han demostrado un aumento de 6 a 8 veces de la afinidad por el receptor de la insulina glargina comparada con la insulina humana. Se ha observado también que la insulina glargina es parcialmente degradada en el punto de inyección y en el suero siendo menos mutagénica in vivo que in vitro, aunque los estudios sugieren que podría existir una amplia variabilidad al respecto.

c) Estudios en roedores mostraron una incidencia no superior de tumores de mama con insulina glargina que con insulina NPH.

d) Los estudios observacionales comentados que alertaron sobre la posible asociación entre el uso de la insulina glargina y el desarrollo de cáncer presentan numerosas inconsistencias.

e) Existen razones para seguir estudiando este tema ya que, con la información disponible en la actualidad, es imposible emitir ninguna conclusión definitiva.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico aleatorizado (ORIGIN Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention)<sup>16</sup> que esperamos nos proporcionará información adicional sobre este tema.

Hemos de recordar que **la insulina glargina no ha demostrado ser más eficaz que las insulinas convencionales en la regulación de la glucemia en DM2**. Un meta-análisis de 68 ensayos clínicos sobre análogos de insulina, de acción rápida y de acción prolongada, publicado en Canadian Medical Association Journal<sup>17</sup> en febrero de este año compara los resultados de estos con la insulina convencional en el tratamiento de la diabetes de tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional.

La mayoría de los estudios incluidos fueron de corta duración y de baja calidad. En términos de HbA1c, encontraron diferencias mínimas entre los análogos de insulina de acción rápida y de insulina humana regular en pacientes adultos con diabetes tipo 1 y resultados similares entre los pacientes con diabetes tipo 2. Las diferencias entre los análogos de insulina de acción prolongada e insulina NPH en términos de HbA1c fueron

marginales entre pacientes adultos con DM 1 y entre pacientes adultos con DM 2.

Los beneficios en términos de reducción de la hipoglucemia fueron inconsistentes. No hubo datos suficientes para determinar si los análogos de insulina son mejores que las insulinas convencionales en la reducción de complicaciones de la diabetes a largo plazo o la mortalidad.

Por ello, debemos esperar a que se obtengan resultados de estudios de alta calidad para determinar si los análogos de insulina reducen el riesgo de complicaciones de la diabetes a largo plazo.

- 1.- [Diabetología. Septiembre 2009. Lantus insulin: a possible link with cancer which requires further investigation](#)
- 2.- [Insulin glargine: studies of possible cancer link. MHRA. Drug Safety Update: Volume 3 Issue 2, September 2009](#)
- 3.- [Rosenstock J. et al. Diabetologia. 2009 September; 52\(9\): 1971–1973. Published online 2009 July 16. doi: 10.1007/s00125-009-1452-2.](#)
- 4.- [Currie CJ, et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia publicado online 2 Julio, 2009; DOI:10.1007/s00125-009-1440-6.](#)
- 5.- [Colhoun HM and SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 2009 September; 52\(9\): 1755–1765. Published online 2009 July 15. doi: 10.1007/s00125-009-1453-1.](#)
- 6.- [Jonasson JM, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia publicado online 9 de Julio 2009; DOI:10.1007/s00125-009-1444-2.](#)
- 7.- [Rosentock J. et al. Similar progresión of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedron \(NPH\) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. Diabetologia \(2009\) 52:1778-88. Publicado online 16 Julio 16 2009; DOI 10.1007/s00125-009-1415-7.](#)
- 8.- [Agencia Española del Medicamento. Alertas de seguridad. Ref: 2009 /09. 29 de junio de 2009.](#)
- 9.- [European Medicines Agency. Doc. Ref. EMEA/408474/2009, London, 29 June 2009](#)
- 10.- [FDA, Early Communication About Safety of Lantus \(insulin glargine\). 7/1/2009](#)
- 11.- [Agencia Española del Medicamento. Alertas de seguridad. Nota informativa 2009/09 \(ACTUALIZADA a 1 de septiembre de 2009\)](#)
- 12.- [Diabetología. Septiembre 2009. Lantus insulin: a possible link with cancer which requires further investigation](#)
- 13.- [Insulin glargine \(Lantus\) and cancer risk. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics \(agosto 2009\) 51. 67-8](#)
- 14.- [Stuart J Pocock Liam Smeeth. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. The Lancet, 2009 374. 511 – 3](#)
- 15.- [U. Smith & E. A. M. Gale. Does diabetes therapy influence the risk of cancer?. Diabetología \(2009\) 52:1699–708](#)
- 16.- [ORIGIN, Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention](#)
- 17.- [Sumeet R. et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. Can. Med. Assoc. J., Feb 2009; 180: 385 – 397.](#)