

## Tratamiento de la diabetes, cáncer e insulina glargina: ¿una tormenta de verano?

Manel Mata Cases

Médico de Familia. Cap La Mina. Sant Adrià de Besòs. Barcelona

### DIABETES Y RIESGO DE CÁNCER: UNA ASOCIACIÓN CONOCIDA

---

Estudios observacionales realizados en diferentes poblaciones han mostrado que la diabetes se asocia a tres de las cinco causas principales de muerte por cáncer: carcinoma de colon, de páncreas y de mama. El exceso de riesgo es del 30% para el de colon, del 50% para el de páncreas y del 20% para el de mama<sup>1</sup>. También la obesidad y la resistencia a la insulina se han asociado a un exceso de riesgo de cáncer, lo que sugiere que no se trata de un problema relacionado específicamente con la hiperglucemia<sup>1</sup>. En algunos estudios observacionales se ha relacionado el uso de sulfonilureas o de insulina con un aumento de la incidencia<sup>2,3</sup> o la mortalidad<sup>4</sup> por cáncer en comparación con otros tratamientos, lo que apunta a la hiperinsulinemia como nexo de unión entre obesidad abdominal, diabetes y cáncer. Así, por ejemplo, en el estudio de Evans et al., en un registro poblacional escocés, la incidencia de cáncer fue del doble en los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina frente a metformina en monoterapia (*hazard ratio* [HR] = 2)<sup>2</sup>. También en el estudio de Yang et al. la incidencia de cáncer de colon fue del doble (HR = 2,1) en los pacientes tratados con insulina respecto a los tratados con otros fármacos o dieta<sup>3</sup>, así como en el reciente estudio de casos y controles de Li et al., en que el riesgo de cáncer de páncreas fue también menor con metformina (*odds ratio* [OR] = 0,38) en comparación con los pacientes que nunca habían tomado y, en cambio, fue mucho mayor en los tratados con insulina (OR = 4,99) o con secretagogos (OR = 2,52) respecto a los que no tomaron ninguno de los dos fármacos<sup>4</sup>. Finalmente, en el estudio de Bowker et al., la mortalidad por cáncer fue mayor con insulina (HR = 1,9) o sulfonilureas (HR = 1,3) que con metformina en monoterapia<sup>5</sup>. La cuestión es si esto se debe a un aumento del riesgo de cáncer atribuible a la insulina o a un efecto protector de la metformina. Si bien es cierto que no se puede descartar que exista un sesgo de indicación, pues la metformina se utiliza en pacientes más

jóvenes que la insulina o las sulfonilureas, probablemente se debe a que la metformina tiene un efecto antitumoral<sup>6</sup>. Existen numerosas evidencias de que la metformina tiene un efecto antitumoral al aumentar la señalización de la vía de la AMP-proteincinasa activada (AMPK), con lo que mejora la supervivencia de pacientes con cáncer; por ello actualmente se está utilizando en protocolos de tratamiento de cáncer de mama, incluso en pacientes que no son diabéticos<sup>1,6</sup>.

Con los conocimientos de que se dispone en la actualidad no es posible saber a ciencia cierta si el origen del riesgo aumentado de cáncer en los pacientes con diabetes está en la hiperinsulinemia reactiva a la resistencia a la insulina, característica que presentan la mayor parte de los diabéticos con sobrepeso u obesidad, o si el problema radica en los niveles circulantes elevados producidos por los secretagogos (fundamentalmente las sulfonilureas) o la propia insulina inyectada de manera exógena. La investigación científica a nivel celular y en animales sugiere que la resistencia de insulina puede ser un factor muy importante, pero se necesitan más estudios para comprender el mecanismo de la asociación entre niveles elevados de insulina y cáncer.

### INSULINA Y RIESGO DE CÁNCER

---

Los estudios que relacionan el cáncer con la insulina se basan en la afinidad que tiene ésta por los receptores del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*insulin growth factor-1* [IGF-1]) que se expresa en la membrana de las células tumorales<sup>1</sup>. El receptor de la insulina y el del IGF-1 comparten numerosas características moleculares. El IGF-1 desempeña un importante papel en la progresión y, posiblemente, en el desarrollo del cáncer, pues activa la mitogenicidad. En algunos estudios epidemiológicos se ha observado que los pacientes con niveles elevados de IGF-

1 presentan un riesgo de cáncer que es el doble en comparación con los que tienen valores normales. Los análogos de la insulina difieren de la insulina humana en su afinidad por el receptor IGF-1 y, por tanto, en su actividad mitogénica relativa. Sin embargo, los resultados observados en estudios comparativos *in vitro* entre los análogos y la insulina humana han mostrado resultados contradictorios, y se ha implicado a la glargina por tener una mayor afinidad con el IGF-1 que la insulina humana, característica que no se ha notificado con insulina detemir<sup>1</sup>. Así, por ejemplo, en un primer estudio publicado por Kurtzhals en el año 2000, se observó que la afinidad al receptor IGF-1 y la potencia mitogénica fue entre seis y ocho veces mayor que la de la insulina humana en células de osteosarcoma<sup>7</sup>. También en el estudio de Shukla et al. la glargina mostró un mayor efecto proliferativo sobre líneas celulares de adenocarcinoma mamario *in vitro*<sup>8</sup>. En cambio, otros estudios han mostrado resultados completamente diferentes. Así, por ejemplo, Liefvendhal encontró que la glargina no estimula (o lo hace mínimamente) la mitogenicidad en células cancerígenas que expresan receptores IGF-1 (mama y osteosarcoma) en comparación con la insulina humana<sup>9</sup>. Por otro lado, en estudios de hasta dos años de duración en roedores no hay evidencia de carcinogenicidad<sup>10</sup> y tampoco se ha visto alterada la supervivencia de pacientes con carcinoma de páncreas tratados con insulina humana (NPH) o glargina<sup>11</sup>. Asimismo, se debe hacer notar que la situación *in vivo* puede ser completamente diferente de la observada en estudios *in vitro*, ya que la glargina se metaboliza rápidamente (el 72% en 30 minutos)<sup>12</sup> y sus metabolitos (M1 y M2) tienen una menor afinidad al receptor IGF-1 que la propia insulina humana, aunque la variabilidad interindividual podría también desempeñar algún papel<sup>13</sup>. Finalmente, hay que tener en cuenta que la mayor afinidad por el receptor del IGF-1 podría explicar un crecimiento más acelerado de un tumor preexistente, pero no que la glargina sea en sí misma carcinogénica<sup>1</sup>.

### INSULINA GLARGINA Y CÁNCER: ESTUDIOS OBSERVACIONALES PUBLICADOS EN DIABETOLOGIA

En junio de 2009 se publicaron en la revista *Diabetologia* cuatro estudios basados en registros poblacionales que sugieren una posible asociación entre el uso de glargina (particularmente en monoterapia) y el riesgo de desarrollar cáncer, y más específicamente carcinoma de mama, frente al uso de insulina humana<sup>14-17</sup>.

El registro poblacional alemán relacionó la dosis diaria de insulina con la incidencia de cáncer y con la mortalidad total en pacientes diabéticos tratados con un solo tipo de insulina (humana, lispro, aspart o glargina)<sup>14</sup>. Al ajustar por la dosis recibida se observó que las dosis de 50 UI/día de glargina se asociaban a un aumento del riesgo de desarrollar cáncer (HR ajustada = 1,31) y de mortalidad total (HR = 1,20) en comparación con las otras insulinas. Sin embargo, globalmente, la incidencia de cualquier cáncer fue significativamente menor con glargina (HR = 0,86) (tabla 1). En el registro sueco la incidencia de carcinoma de mama era del doble (HR = 1,99) en las pacientes que recibían monoterapia con glargina en comparación con las que utilizaban otras insulinas<sup>15</sup>. Sin embargo, no estaba aumentada en las pacientes a quienes se administraba glargina asociada a otras insulinas y, en general, la incidencia de cualquier tipo de cáncer no estaba aumentada (HR = 1,07). En el registro escocés, la incidencia de cáncer global de glargina frente a otras insulinas fue similar (HR = 1,09), pero era mayor en el grupo de pacientes que recibía glargina en monoterapia (HR = 1,55), y menor en el grupo que recibía glargina en combinación con otras insulinas (HR = 0,87)<sup>16</sup>. Para el carcinoma de mama, la incidencia en la cohorte en monoterapia era de más del triple (HR = 3,55), mientras que era algo menor en el grupo que recibía la combinación (HR = 0,87). Finalmente, en la base de datos británica se confirmó un aumento de la in-

**Tabla 1:** Riesgo de cáncer en los pacientes tratados con insulina glargina en comparación con otras insulinas en cinco estudios prospectivos

	Comparador	HR ajustada (IC del 95%)
Ensayo clínico	Insulina humana	0,63 (0,36-1,09)
Base de datos de Alemania	Insulina humana	0,86 (0,70-0,94)
Base de datos del Reino Unido	Insulina humana	0,81 (0,59-1,11)
Base de datos de Suecia	Otras insulinas	1,07 (0,91-1,27)
Base de datos de Escocia	Otras insulinas	1,02 (0,77-1,36)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.  
Tomada de Pocock y Smeeth<sup>18</sup>.

cidencia de cáncer asociado al uso de insulina y sulfonilureas en comparación con metformina o dieta sola (HR = 1,42)<sup>17</sup>. En cambio, en el análisis según el tipo de insulina, la incidencia fue menor con glargina (HR = 0,86).

Los resultados de estos estudios observacionales, en opinión de los expertos, son inconsistentes y, al no tratarse de ensayos aleatorizados, es imposible inferir causalidad. Las pacientes que reciben monoterapia con glargina parecen tener un mayor riesgo, pero presentan unas características basales muy diferentes de las del resto de los pacientes, por lo que las diferencias observadas pueden atribuirse al sesgo de indicación del tratamiento. El control insuficiente de los factores de confusión también puede haber contribuido a estos resultados. Así, por ejemplo, en el estudio alemán no se tuvo en cuenta el peso de los pacientes y la glargina se utilizó más en pacientes tipo 2, que probablemente eran más obesos que los tipo 1, y la obesidad sí se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer<sup>13</sup>. Tampoco se tuvieron en cuenta otras variables como el tabaquismo, el nivel socioeconómico, la duración de la diabetes o la exposición conjunta a metformina, que también están relacionados con el cáncer. Por otra parte, es dudoso que el uso de dosis menores de glargina pueda justificar por qué desaparece el exceso de riesgo al utilizar glargina en combinación. Finalmente, el corto período de exposición también pone en entredicho la validez de la asociación. Sólo ensayos clínicos con gran tamaño muestral y mayor tiempo de exposición serían capaces de resolver todas estas dudas; sin embargo, no parece probable ni práctico que se lleven a cabo, pues sus resultados tardarían demasiados años en llegar<sup>1</sup>.

### ANÁLOGOS RETARDADOS DE INSULINA Y RIESGO DE CÁNCER EN ENSAYOS CLÍNICOS

En el mismo número de la revista *Diabetologia* se publicaron los datos de seguridad del ensayo clínico de Rosensstock et al. en el que se compararon la insulina glargina y NPH en 1.024 pacientes durante cinco años con el objetivo principal de detectar diferencias en la aparición de retinopatía y en el que no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer<sup>19</sup>. Tampoco se encontraron diferencias en el metaanálisis de Home et al., que incluyó 31 ensayos clínicos aleatorizados con 10.888 pacientes, y donde se comparaba la glargina con otras insulinas (riesgo relativo [RR] = 0,90)<sup>20</sup>.

En cuanto a la insulina detemir, el otro análogo retardado de insulina, también en la revista *Diabetologia* se ha pu-

blicado un metaanálisis de 21 ensayos clínicos realizados en 8.963 pacientes donde se compara la insulina detemir con otras insulinas (16 estudios con NPH y cinco con glargina) y se ha observado una menor incidencia de cáncer que con NPH (todas las OR <1), pero sin diferencias significativas frente a la glargina<sup>21</sup>.

Así pues, ni la glargina ni la detemir han mostrado ninguna relación con el cáncer en los ensayos clínicos en que se comparaban con NPH, ni entre ellas.

### REACCIONES ANTE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS EN DIABETOLOGIA

En las semanas siguientes se publicaron diferentes comentarios editoriales en revistas de gran impacto y todos ellos coincidieron en que la asociación es débil, que no demuestra ninguna relación de causalidad y que la alarma generada en los medios de comunicación es injustificada y sin suficiente evidencia que la apoye<sup>18,22-24</sup>. También se han publicado notas oficiales de las principales agencias de seguridad (Food and Drug Administration [FDA], Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) y asociaciones científicas (American Diabetes Association [ADA], European Association for the Study of Diabetes [EASD]), todas ellas llamando a la calma y recomendando no introducir cambios en los tratamientos de los pacientes a quienes se administra insulina glargina. Por otro lado, las sociedades científicas y los grupos de consenso tampoco han promovido cambios en los protocolos de insulinización ni en las guías de práctica clínica. A modo de ejemplo, en la tabla 2 se muestran las conclusiones de la nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 29 de junio de 2009<sup>25</sup>.

### CONCLUSIONES

La diabetes, la obesidad, la hiperinsulinemia y los tratamientos que aumentan los niveles circulantes de insulina parecen relacionarse con una mayor incidencia de cáncer, mientras que la metformina tendría un efecto antitumoral. Es necesario realizar más estudios que aclaren la relación entre el cáncer, la diabetes y su tratamiento. El cáncer podría considerarse una nueva complicación de la diabetes o su tratamiento y debería incluirse en las variables de los ensayos clínicos sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos para la diabetes<sup>1</sup>.

En cuanto al debate sobre la relación entre glargina y riesgo de cáncer, ésta no se ha observado en los ensa-

**Tabla 2:** Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de 29 de junio de 2009. Conclusiones<sup>25</sup>

1. En el momento actual, esta asociación no puede ser confirmada ni descartada y es necesaria una evaluación detallada no sólo 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 consecuencia, tanto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como la AEMPS consideran que la información disponible en el momento actual sobre este riesgo potencial es 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.

yos clínicos controlados, los resultados de los estudios observacionales publicados son conflictivos e inconsistentes y, por su propia condición, no permiten establecer una relación de causalidad. Por este motivo las agencias de seguridad recomiendan no cambiar la glargina por otras insulinas y las sociedades científicas y los grupos de consenso no han propuesto cambios en los protocolos de insulinización ni en las guías de práctica clínica. El debate se debería centrar más en la relación entre insulina y cáncer o las propiedades antitumorales

de la metformina que en buscar diferencias entre los análogos y la NPH<sup>1</sup>.

Finalmente, y a modo de colofón, queremos recoger parte de las conclusiones de los epidemiólogos Pocock y Smeeth en la revista *Lancet*, que afirman: «En conjunto, no vemos ninguna evidencia de que la insulina glargina comporte un riesgo de cáncer [...]. Las afirmaciones de peligro no soportadas por una evidencia adecuada pueden provocar alarmas y ansiedades innecesarias e interferir seriamente con la buena práctica médica»<sup>22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
2. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
3. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-50.
4. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
5. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2009;137:482-8.
6. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69:7507-11. Erratum in: *Cancer Res* 2009;69:8832.
7. 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.
8. Shukla A, Grisouard J, Ehemann V, Hermani A, Enzmann H, Mayer D. Analysis of signaling pathways related to cell proliferation stimulated by insulin analogs in human mammary epithelial cell lines. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:429-41.
9. Liefvendahl E, Arnqvist HJ. Mitogenic effect of the insulin analogue glargine in malignant cells in comparison with insulin and IGF-I. *Horm Metab Res* 2008;40:369-74.
10. Stammberger I, Bube A, Durchfeld-Meyer B, Donaubauber H, Troschau G. Evaluation of the carcinogenic potential of insulin glargine (LANTUS) in rats and mice. *Int J Toxicol* 2002;21:171-9.

11. Erbel S, Reers C, Eckstein VW, Kleeff J, Büchler MW, Nawroth PP, et al. Proliferation of colo-357 pancreatic carcinoma cells and survival of patients with pancreatic carcinoma are not altered by insulin glargine. *Diabetes Care* 2008;31:1105-11.
12. Agin A, Jeandidier N, Gasser F, Grucker D, Sapin R. Glargine blood biotransformation: in vitro appraisal with human insulin immunoassay. *Diabetes Metab* 2007;33:205-12.
13. LeRoith D, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Lann D, Vijayakumar A, Yakar S. Obesity and type 2 diabetes are associated with an increased risk of developing cancer and a worse prognosis; epidemiological and mechanistic evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116:S4-S6.
14. 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.
15. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and shortterm incidence of malignancies – a population-based followup study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
16. Colhoun HM, on behalf of the SDRN. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
17. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
18. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009;374:511-3.
19. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé 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.
20. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print].
21. Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Krosgaard Thomsen M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 2009 Oct 17. [Epub ahead of print].
22. Butler PC. Insulin glargine controversy: a tribute to the editorial team at *Diabetologia*. *Diabetes* 2009;58:2427-8.
23. Garg SK, Hirsch IB, Skyler JS. Insulin glargine and cancer— an unsubstantiated allegation. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:473-6.
24. Bolli GI, Ampudia-Blasco FJ, Rosenstock J. Safety of insulin analogues in diabetes: the lessons of summer 2009. *Av Diabetol*. Publish Ahead of Print published online ahead of print November 9, 2009.
25. European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409> [consultado 23/07/2009].