



Club bibliográfico

Análogos de insulina y cáncer

Mario Molina,* Paola Arias*

La insulina glargina (A21Gly, B31Arg, B32 Arg insulina humana) es un análogo de larga acción usado como insulina basal en pacientes con diabetes mellitus (DM). Es producida a través de la tecnología de DNA recombinante y difiere de la insulina humana en la sustitución del aminoácido asparagina en la posición A21 por glicina y la adición de 2 argininas en el extremo C terminal de la cadena B. Estos cambios inducen menor solubilidad a pH fisiológico, lo que conlleva a una acción prolongada con concentraciones séricas constantes por 24 h.

Debido a que las modificaciones de la estructura de la molécula de insulina pueden alterar la unión a los receptores de insulina e IGF1, esto puede ser la base teórica del potencial carcinogénico de los análogos de insulina, debido

al desbalance creado entre la vía metabólica y la mitógena. Las revisiones sistemáticas sobre los efectos de los análogos de insulina en las metas glucémicas han identificado la ausencia de estudios con suficiente duración para evaluar la incidencia de cáncer, por lo que se requiere de un mayor número de estudios para entender estos hallazgos.

Recientemente han sido publicados en la revista *Diabetología* y la *EASD* estudios que sugieren la posibilidad de desarrollar cáncer con el uso de insulina glargina. Al respecto, tanto la ADA y la IDF, como la Endocrine Society urgen a interpretar dicha asociación con precaución, ya que los estudios no son concluyentes en lo absoluto y derivar a conclusiones finales en este momento sería prematuro e inapropiado.

Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Sellce GW, Sawick PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-1734.

Objetivo: El propósito de este estudio fue investigar el riesgo de neoplasias malignas y la mortalidad en pacientes con diabetes tratados con insulina humana o con uno de los tres análogos: insulina aspart, insulina lispro o insulina glargina.

Métodos: Los datos fueron proporcionados por el fondo de seguro médico alemán estatutario más grande (desde enero 1998 a junio del 2005), sobre pacientes sin enfermedad maligna conocida que hubieran recibido por primera vez tratamiento para diabetes mellitus exclusivamente con insulina humana, aspart, lispro o glargina. El desenlace primario fue el diagnóstico de una neoplasia

maligna. Lo datos fueron analizados por modelos Cox de regresión múltiple ajustados para variables confusoras.

Resultados: Se incluyeron un total de 127,031 pacientes, con un tiempo promedio de seguimiento de 1.63 años (medio 1.41 años, máximo de 4.41 años). Se encontró una posible asociación entre incidencia de cáncer y dosis de insulina para todos los tipos de insulina. Debido a que los pacientes que recibieron una terapia combinada con análogos de insulina e insulina humana fueron excluidos, la dosis diaria promedio fue mucho menor para glargina que para insulina humana, además se encontró una incidencia de cáncer un poco menor en

* Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, México, D.F.

el grupo de glargina. Después de realizar el ajuste para la dosis, se encontró un incremento en el riesgo de cáncer dosis dependiente con insulina glargina comparada con insulina humana ($p < 0.0001$): los RR ajustados fueron 1.09 (95% CI 1.00 a 1.19) para una dosis diaria de 10U, 1.19 (95% CI 1.10 a 1.30) para una dosis diaria de 30 UI y 1.31 (95% CI 1.20 a 1.42) para una dosis diaria de 50 UI. No se encontró un riesgo incrementado para insulina aspart ($p = 0.30$) o lispro ($p = 0.96$) comparado con insulina humana.

Conclusiones: Considerando, en general la relación entre la dosis de insulina y cáncer, y la dosis más baja con glargina, la incidencia de cáncer con esta última fue mayor que la esperada comparada con la insulina humana. Estos resultados basados en datos de observación apoyan intereses de seguridad acerca de las propiedades mitogénicas de la insulina glargina en pacientes diabéticos. Son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para evaluar la seguridad de los análogos de insulina, especialmente de glargina.

La principal conclusión de este análisis fue que existe una fuerte correlación entre la dosis de insulina y el riesgo de cáncer, independientemente del tipo de insulina, incluso parecía ser mayor para insulina humana cuando los datos se analizaron en crudo. Pero cuando se realizó el análisis ajustado, la tasa de diagnóstico de cáncer y mortalidad por cualquier causa fue más pronunciada a dosis más altas de insulina glargina que insulina humana. El RR ajustado para diagnóstico de cáncer fue de 1.31 (IC 95% 1.20-1.42) para sujetos con 50 Unidades de insulina glargina al día. De tal manera que el hecho parece estar más en relación a la magnitud de la dosis, que al efecto que pudiera tener el tipo de insulina *per se*. Como se puede ver, este análisis de naturaleza compleja ha creado un dilema en la comunidad médica e incluso para los editores y revisores de la revista *Diabetología*. Los revisores incluso expresan una serie de reservas considerables. Éstas incluyen desde la inverosimilitud biológica para la insulina, al solapamiento en los rangos de dosis de las distintas insulinas, al efecto no explicado de la insulina glargina en la mortalidad por cualquier causa, a la falta total de diferencia en el riesgo de cáncer entre las cuatro insulinas estudiadas en el análisis en crudo, a la falta de corrección para índice de masa corporal y a una serie de consideraciones técnicas.

Se había anticipado que el estudio generaría controversia, por lo que la publicación fue condicionada a la realización de estudios adicionales. Se invitó a Suecia¹ y a Escocia² para dirigir sus datos frente a sus registros de cáncer.

En el estudio de Suecia,¹ después de ajustar para edad y sexo, los pacientes que usaban insulina glargina como monoterapia en comparación con los que utilizaban otro tipo de insulina más insulina glargina, tuvieron un RR de 1.99 IC 95% 1.31-3.03) para cáncer de mama, 0.93 (IC 95% 0.61-1.40) para cáncer gastrointestinal, 1.27 (IC 95% 0.89-1.82) para cáncer de próstata y 1.07 (IC 95% 0.91-1.27) para cualquier otro tipo de neoplasia. El ajuste por edad al nacimiento del primer hijo, enfermedad cardiovascular y el uso de estrógenos reveló un RR de cáncer de

mama de 1.97. El RR fue mayor a 1.0 para un IC de 95%, en el análisis de todos los pacientes que tenían insulina glargina más otros tipos de insulina. Finalmente, este estudio sueco concluye que las mujeres en monoterapia con glargina tienen mayor riesgo de cáncer de mama que aquellas tratadas con otros tipos de insulina además de glargina. Sin embargo, este resultado puede haberse debido a una fluctuación aleatoria y a la posibilidad de un examen de validez limitado, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para otros tipos de cáncer. Por tanto, estos autores concluyen que no hay una relación causal definitiva entre el uso de glargina y el desarrollo de tumores malignos.

El estudio escocés² utilizó una base de datos clínicos nacional de diabetes y examinaron a pacientes expuestos a cualquier terapia con insulina de enero de 2002 a diciembre de 2005. Se definió una cohorte fija basada en la exposición durante un período de 4 meses en 2003 ($n = 36,254$, con 715 casos de cáncer) y una cohorte de usuarios nuevos de insulina en todo el período ($n = 12,852$ en los que en 381 se produjeron cánceres). Los registros de estas cohortes estaban vinculados a los datos del Registro Escocés de Cáncer hasta el final de 2005. Los que recibieron glargina tuvieron la misma tasa de incidencia para todos los tipos de cáncer que los que no la recibían (RR 1.02, IC 95% 0.77-1.36 $p = 0.9$) en la cohorte fija. El subgrupo de pacientes que utilizaron glargina sola tuvieron una incidencia mayor para todos los cánceres que los que utilizaban otro tipo de insulina sola (RR 1.55, IC 95% 1.01-2.37, $p = 0.045$), y los que utilizaban insulina glargina más otras insulinas tuvieron una incidencia ligeramente inferior (RR 0.81, IC 95% 0.55-1.18, $p = 0.26$). Este grupo concluye que el uso de insulina glargina no se asocia significativamente a un mayor riesgo de cáncer y que el aumento en la incidencia de todos los cánceres en general y el de mama, en particular en los usuarios de insulina glargina, es resultado de un sesgo de asignación, ya que estas personas tenían de entrada una mayor propensión.

Existe un cuarto estudio llevado a cabo en el Reino Unido, el cual no documentó asociación alguna entre el uso de glargina, u otros tipos de insulina y el desarrollo de cáncer a cualquier nivel. La posición de la ADA y de la IDF señala que es importante esperar resultados de estudios a largo plazo. No está indicado suspender la terapia con insulina glargina. Y tampoco se sugiere cambiar insulina glargina por otro tipo de insulina. La ADA hizo eco de la posición de la FDA. Debe solicitarse el consejo médico antes de plantearse cualquier cambio en su tratamiento. El detener la terapia puede tener efectos adversos serios e inmediatos, así como a largo plazo por las elevaciones de glucosa.

Consideramos que todos estos resultados deben ser revisados minuciosamente y debemos tener la posibilidad de reproducirlos en pacientes diabéticos de nuestro medio. Se requiere de mayor investigación sobre el efecto de los análogos de insulina en la génesis de neoplasias, analizar el efecto con los diferentes tipos de insulina y las dosis, así como el tiempo de exposición. Muy importante es analizar estos datos en función a todos los factores de riesgo involucrados, predisposición a cáncer, edad, sexo, IMC. Por otra parte, debemos poner en la balanza los resultados de buen control metabólico y menos efectos adversos

como lo es la hipoglucemia. Una vez que la seguridad de este tipo de análogos sea confirmada debemos enfocar nuestro quehacer a modificar el estilo de vida favorablemente y el uso de metformina para reducir el riesgo para cualquier tipo de cáncer. En este momento debemos pensar más en lograr las metas de control metabólico, ya que los riesgos para complicaciones crónicas de la diabetes mellitus siguen siendo un factor importante.

Bibliografía

1. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Huglund B, Gudjornsdottir S, Steinewick G. Insulin glargine use and short term incidence of malignancies: A population-based study follow up in Sweden. *Diabetologia* 2009; 52: 1745-1754.
2. 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: 1755-1765.

Correspondencia:

Mario Molina

Av. Cuauhtémoc Núm. 330, 4º piso. Tel.

562769900 Ext. 21551

E-mail: mmol_17@yahoo.com.mx