



Insulina glargine associata ad un aumento del rischio di cancro?

Data 03 luglio 2009
Categoria metabolismo

L'insulina glargine è stata associata ad un aumento del rischio di cancro in base ad alcuni studi di difficile interpretazione e la FDA ha emanato un warning sulla possibile associazione tra insulina glargine ed aumento dell'incidenza di cancro invitando i pazienti a non interrompere la terapia ma a discuterne con i loro medici.

La Food and Drug Administration ha lanciato un "early warning" in cui si informa di una possibile associazione tra l'uso di insulina glargine ed un incremento del rischio di insorgenza di cancro. Questa possibilità è emersa dai risultati di quattro studi recentemente pubblicati che hanno valutato i pazienti affetti da diabete mellito in terapia con insulina in Germania, Svezia, Scozia e Regno Unito. I risultati sono di difficile interpretazione per la presenza di molti fattori confondenti e per il numero esiguo di casi registrati in alcune serie e soprattutto per il tempo assai breve tra l'inizio dell'esposizione e l'insorgenza del cancro, tempo ritenuto non idoneo a dimostrare una relazione causale tra esposizione all'insulina glargine e l'insorgenza di cancro. Non si può tuttavia escludere un'azione promozionale la crescita tumorale più spiccata da parte dell'insulina glargine rispetto all'insulina umana o ad altre insuline modificate.

L'Agenzia europea per il controllo dei farmaci, l'EMEA, per adesso, ha emesso un comunicato in cui avverte che il problema è tenuto sotto osservazione, ma che ci sono delle incognite nei risultati degli studi sopracitati. Infatti in 2 studi l'aumento del rischio di cancro si è evidenziato solo per il seno e solo nei pazienti che facevano uso esclusivo di insulina glargine, ma non in coloro che la assumevano assieme ad altre insuline. In uno studio è stato evidenziato un aumento del rischio di cancro senza specificare di quale tipo ed infine nell'ultimo studio non è stata evidenziata alcuna significativa associazione tra rischio di cancro ed uso di insulina glargine.

Pertanto secondo EMEA, al momento non ci sono elementi per confermare o escludere una associazione tra uso di insulina glargine e aumento del rischio di cancro. La raccomandazione dell'EMEA ai pazienti è di continuare la loro terapia abituale.

Fonte Food and Drug Administration, European Medicine Agency

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Lantus/40847409en.pdf>

Commento di Luca Puccetti

L'associazione tra diabete e cancro è ben nota. L'incremento di rischio nei pazienti con diabete mellito è di circa il 30% per il cancro al colon, del 50% per quello del pancreas e del 20% per quello al seno. Tuttavia questi tumori sono legati anche a condizioni correlate a loro volta con il diabete quali l'obesità e la resistenza insulinica, pertanto non è agevole stabilire se esistono rapporti di mera associazione o di causalità o concausalità.

In base ai risultati di un'analisi effettuata su un database di soggetti del Saskatchewan la mortalità per cancro è risultata essere circa doppia nei pazienti in terapia con insulina o solfaniluree rispetto a quelli in terapia con metformina (Evans JMM, et al.: BMJ 330:1304-1305; Bowker SL et al. Diabetes Care 29:254-258).

Ci sono varie teorie sul meccanismo dell'azione antioncogenetica della metformina, teorie che considerano l'azione sul pathway del AMP-attivato protein chinasi, del fattore 6 associato al recettore del TNF, della ciclina D1, ma l'elemento comune tra promozione dello sviluppo del cancro e terapia diabetica sembra proprio passare attraverso un incremento dell'insulina circolante, come avviene a seguito di terapia con insulina o con sulfaniluree, mentre la metformina agisce favorendo l'utilizzo cellulare del glucosio piuttosto che aumentando i livelli circolanti di insulina.

Questo non stupisce poiché l'insulina e le modificazioni a carico dell'asse del IGF-1 con essa correlate favoriscono la proliferazione in vitro e la resistenza all'apoptosi di cellule cancerose epiteliali attraverso complesse interazioni con il recettore della tirosinchinasi.

Nell'Aprile 2008 fu segnalata dalla Pfizer, la ditta che sperimentava l'insulina inalatoria, un'associazione tra questa formulazione di insulina ed alcuni casi di cancro, senza poter stabilire una relazione causale tra gli eventi.

L'introduzione delle insuline modificate mediante tecniche di ingegneria genetica ha portato alla disponibilità di prodotti che si legano in modo più prolungato al recettore insulinico o che interagiscono maggiormente con la IGF-1. Per tali motivi queste insuline esercitano un effetto promitogenico molto superiore a quello dell'insulina convenzionale (fino a 10 volte maggiore). Di conseguenza le Autorità regolatorie richiedono per queste insuline modificate 2 anni di test carcinogenetici su roditori rispetto ad un anno, come avviene per altri farmaci.



Le evidenze negli studi di coorte in ambito umano

Nel 2008 l'analisi di un database assicurativo effettuata in Germania ha posto per la prima volta l'attenzione su un possibile rischio di incremento di insorgenza di cancro e l'uso di insulina glargin (Hemkens LG et al. Diabetologia 2009). Lo studio fu a lungo discusso tra i referees della rivista Diabetologia e si acconsentì a pubblicarlo solo dietro un preciso impegno da parte degli autori ad effettuare ulteriori ricerche ed analisi. Pertanto sono stati realizzati ulteriori studi per cercare di chiarire le molte incongruenze che emergono dai risultati del primo studio tedesco, incongruenze non del tutto risolte neppure dai risultati dei successivi studi, che, del resto, erano tutti osservazionali e quindi esposti ad un rischio di bias ed esposti all'effetto di confounding factors ontologicamente connessi a questo tipo di ricerche che per questo devono essere considerate, più che altro, come una premessa all'effettuazione di trials prospettici randomizzati. Tuttavia quando è in gioco non l'efficacia, ma la sicurezza è opportuno spostarsi più verso la sensibilità.

Lo studio tedesco

In questo studio sono stati considerati 127031 pazienti in trattamento dal 2000 con insulina umana (pronta e/o NPH) o con uno di 3 analoghi insulinici. Tra questi 95804 (75.4%) erano in trattamento con la sola insulina umana, 23855 (18.8%) con insulina glargin da sola, 3269 (2.6%) con insulina lispro e 4,103 (3.2%) con insulina aspart da sola. Quasi tutti i pazienti erano affetti da diabete di tipo 2, come desumibile anche dall'età media (67 anni circa in tutti i 4 gruppi). I risultati di tale studio mostrano una forte correlazione tra la dose di insulina prescritta ed il rischio generale di cancro, indipendentemente dal tipo di insulina considerata. L'influenza della dose ha creato un serio problema nell'interpretazione dei dati poiché l'incidenza grezza di cancro è risultata più elevata nei pazienti trattati con insulina convenzionale, ma i trattati con questa insulina assumevano dosi mediamente molto più elevate rispetto ai pazienti trattati con le insuline modificate. Una volta apportata la correzione per l'effetto della dose è emerso un rischio maggiore di cancro nei pazienti trattati con insulina glargin rispetto a quelli trattati con insulina convenzionale: adjusted HR 1.31 (95% CI 1.20–1.42) per individui trattati con 50 U/die di insulina glargin, vs 50 U/die di insulina convenzionale.

Studiosvedese

Combinando i dati di vari registri sono stati considerati 114841 pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di insulina nel 2005. Questi dati sono stati incrociati con quelli dei registri tumori dei due anni seguenti. Mancano in questo studio informazioni circa le terapie precedenti cui i soggetti erano stati esposti prima del 2005.

I pazienti sono stati suddivisi in 3 gruppi: insulina glargin da sola (5970 soggetti), insulina glargin ed altre insuline (20316 soggetti) insuline diverse dalla glargin (88555 soggetti).

Nessuna differenza nell'insorgenza di cancro è stata rilevata tra i soggetti trattati con glargin ed altre insuline rispetto a quelli trattati con insuline diverse dalla glargin. I soggetti trattati con la sola glargin presentavano un rischio di cancro mammario più elevato rispetto ai soggetti che assumevano insuline diverse dalla glargin: RR 1.99 (95% CI 1.31–3.03).

Studioscozzese

Lo studio si basa su un database clinico che include quasi tutti i pazienti scozzesi con diagnosi di diabete. L'analisi prende in considerazione un'esposizione all'insulina negli anni 2002, 2003 e 2004. La coorte include 49197 pazienti trattati con insulina, suddivisi, come nello studio svedese, in pazienti trattati con la sola glargin, con insulina glargin ed altre insuline, o insuline diverse dalla glargin. Questi dati sono stati incrociati con la mortalità per cancro rilevata fino al 2005 dagli appositi registri tumori. Sono state valutate l'incidenza globale di cancro e quelle specifiche per il seno, il colon, la prostata ed il pancreas.

Anche in questo studio, come in questo svedese, vi erano notevoli differenze tra le caratteristiche dei pazienti nei diversi gruppi, ad esempio: quelli che erano trattati con la sola glargin erano più vecchi rispetto a quelli che assumevano glargin ed altre insuline (68 vs 41 anni) e rispetto a quelli che non assumevano glargin (60 anni). I soggetti trattati con la sola glargin pesavano in media di più ed erano in trattamento più spesso con ipoglicemizzanti orali rispetto agli altri gruppi considerati nello studio. La diagnosi di diabete di tipo 2 era del 97% in coloro che assumevano la sola glargin e del 37% in coloro che assumevano glargin ed altre insuline. Inoltre i numeri in gioco erano relativamente piccoli. I soggetti che assumevano glargin ed insulina rapida presentavano un tasso leggermente minore di progressione di cancro rispetto a quelli che assumevano altre insuline umane diverse dalla glargin (HR 0.8, 95% CI 0.55–1.17, $p<0.26$), mentre quelli in trattamento con la sola glargin presentavano un tasso globale di cancro più elevato (HR 1.55, 95% CI 1.01–2.37, $p=0.045$) e tale tendenza si manifestava con maggiore evidenza per il cancro al seno.

Studio sul database dei GP del Regno Unito

Questo studio ha dati molto più completi e consente di poter ragionare anche su sottogruppi di pazienti individuabili in base ai diversi regimi terapeutici di farmaci antidiabetici anche orali come sulfaniluree e metformina. Un ulteriore elemento di forza dello studio è la disponibilità di un gruppo di pazienti trattati solo con dieta per 3 anni prima della diagnosi di diabete in cui è possibile stimare il rischio di cancro in una popolazione diabetica naïve dal punto di vista farmacologico. Sono stati analizzati i dati dal 2000 in poi e questo database era molto più completo anche se numericamente più piccolo.

Il risultato più evidente che emerge dall'analisi dei dati è l'effetto "protettivo" della metformina in relazione al rischio di insorgenza di cancro: Infatti il rischio nei soggetti trattati con metformina è risultato simile a quello dei soggetti naïve, ossia trattati con la sola dieta per 3 anni prima di ricevere la diagnosi di diabete. Inoltre il tasso di cancro nei soggetti trattati con insulina o sulfaniluree assieme alla metformina è risultato più basso rispetto a quello dei soggetti non trattati.



conmetformina.

La terapia con metformina si associa con una riduzione del rischio di cancro del colon e del pancreas, ma non del seno o della prostata. Particolarmente evidente è risultata la relazione inversa tra metformina ed insorgenza di cancro pancreatico. Tutto ciò si traduce, ai fini della presente analisi, in una potente azione confondente della metformina, così potente da inficiare molte valutazioni circa l'effetto oncogenetico delle altre terapie per il diabete.

I risultati dello studio non evidenziano alcuna differenza per quanto concerne il rischio di cancro globale o specifico tra i vari gruppi terapeutici considerati. In questo database l'eterogeneità tra le caratteristiche somatiche e cliniche dei pazienti allocati nei vari gruppi era molto inferiore rispetto a quella rilevata nei precedenti studi sopravvissuti. I numeri dei soggetti in ogni gruppo erano tuttavia piuttosto limitati: 2286 trattati con insulina glargine da sola, 1262 con insulina NPH e non era possibile effettuare un'analisi dell'effetto delle diverse dosi somministrate.

Quali conclusioni è possibile trarre da tutto ciò? I risultati degli studi riportati sono assai incoerenti, ci sono molte zone d'ombra ed in qualche studio i numeri dei tumori rilevati sono piuttosto esigui. Le modalità di valutazione o di stima delle dosi di insulina assunte sono diverse tra i vari studi e questo è un importantissimo fattore confondente poiché, come già ricordato, l'insulina può promuovere la crescita delle cellule neoplastiche. Mancano in alcuni studi i dati sulle terapie pregresse e sulle comorbidità, alcuni fattori confondenti, quali ad esempio fumo ed il body mass index possono non essere stati "neutralizzati" sufficientemente o non essere disponibili.

Un ulteriore importante elemento di confusione è legato ai diversi regimi insulinici che vengono abitualmente usati in differenti paesi. E' evidente che nei paesi ove la prima colazione rappresenta uno dei pasti principali il regime di somministrazione dell'insulina possa essere notevolmente diverso rispetto a quello usato nei paesi in cui le abitudini alimentari prevedono una diversa ripartizione del cibo tra i pasti. Questo può ad esempio incidere sulla quota di soggetti trattati con insulina pronta assieme ad insulina glargine rispetto a quelli trattati con una sola somministrazione quotidiana di insulina glargine e varie somministrazioni quotidiane di insulina pronta.

Il breve periodo tra l'inizio della terapia con insulina e lo sviluppo di cancro depone non per un'iniziazione oncogenica, ma di promozione della crescita tumorale e quindi di latenzazione clinica di forme tumorali già presenti. Si conferma la relazione inversa tra metformina e rischio di cancro e questo dato conferma, indirettamente, che sono le terapie che aumentano l'insulina quelle che possono promuovere la manifestazione clinica di un tumore.

In definitiva è possibile che l'insulina glargine, proprio perché più efficiente o perché dotata di un effetto fisico più costante rispetto all'insulina convenzionale, determini quella promozione della crescita tumorale connaturata con l'azione dell'insulina. La mancanza di rilevazione di aumento del rischio con le altre forme modificate di insuline prese in considerazione negli studi sopravvissuti potrebbe essere dovuta ad un troppo esiguo numero di casi oppure ad un'azione meno potente rispetto a quella dell'insulina glargine.

Sarebbero necessari ulteriori studi randomizzati prospettici per chiarire questa importante questione, ma ben difficilmente potranno essere realizzati dato che occorrerebbe arruolare un numero enorme di soggetti, poiché i numeri assoluti degli eventi in eccesso sono piuttosto piccoli.

Come sempre occorre chiedersi se a fronte di un rischio da correre, sia pure potenziale e niente affatto chiaro, ci siano dei vantaggi almeno potenziali.

Ad oggi sembra che l'insulina glargine abbia come vantaggio "consolidato" da alcuni dati, tra cui una valutazione Cochrane, la riduzione del rischio di ipoglicemie, anche se una recente revisione non ha confermato neppure questo vantaggio. Non appaiono invece positivi i risultati degli studi sul controllo del profilo glicemico in raffronto ad altre insuline e quindi non ci pare che si possa affermare, allo stato delle conoscenze, che questa insulina, al pari degli altri analoghi, consente di ottenere un miglior controllo del diabete o che riduca le complicanze o gli eventi correlati.

Quindi, come sempre, bisognerà valutare caso per caso se il possibile maggior rischio oncogenetico, rischio potenziale allo stato delle conoscenze, sia, nello specifico, controbilanciato da un vantaggio in termini di riduzione delle ipoglicemie.

Referenze

- 1) U. Smith, E. A. M. Gale: Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009 DOI 10.1007/s00125-009-1441-5 <http://webcast.easd.org/press/glargine/download/090831Smith2ndproofs.pdf>
- 2) L. G. Hemkens, U. Grouven, R. Bender, C. Günster, S. Gutschmidt, G. W. Selke, P. T. Sawicki: Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study *Diabetologia* 2009 DOI 10.1007/s00125-009-1418-4 http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/081131Hemkenscorrectedproofs.pdf
- 3) J. M. Jonasson, R. Ljung, M. Talbäck, B. Haglund, S. Gudbjörnsdóttir, G. Steinec: Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden *Diabetologia*, 2009 accepted manuscript http://www.diabetologia-journal.org/cancer_files/090776Jonassonacceptedpaper.pdf
- 4) C. J. Currie, C. D. Poole, E. A. M. Gale: The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes.



Diabetologia 2009 DOI 10.1007/s00125-009-1440-6

<http://webcast.easd.org/press/glargine/download/090740Currie2ndproofs.pdf>

5) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group SDRN Epidemiology Group Diabetologia 2009 accepted manuscript

<http://webcast.easd.org/press/glargine/download/090818Colhounacceptedpaperadjusted.pdf>

6) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4551>