

Insulin Glargine and Cancer: Does Diabetes and its Therapy Influence Cancer Risk?

*Aly A. Misha'l*¹*

(J Med J 2009; Vol. 43 (4): 365- 372)

On 26 May 2009, Dr. Hemkens and three other authors published a very disturbing paper in Diabetology, in which they concluded that cancer incidence with the insulin analogue, glargine, was higher than expected compared with human insulin.

Their comprehensive study was conducted in 13 of 16 German federal states. Data were provided by Germany's largest statutory health insurance fund for the total period between 1st January 1998 and 30th June 2005.

The cohort study included 127,031 eligible adult patients, with a follow-up period ranging 1.41-4.41 years (mean: 1.63 yrs). All individuals in the study had no known malignant diseases for the 3 years prior to initial insulin therapy, with human insulin, insulin glargine and other types of insulin.

A positive association between cancer incidence and insulin dose was found with all insulin types. The initial analysis of data revealed a slightly lower cancer incidence in the group using glargine alone. But when the cancer incidence was adjusted for dose, a dose-dependant increase in cancer risk was found in the case of the treatment with glargine compared with human insulin.

The adjusted Hazard Ratio (HR) was 1.09, 1.19, 1.31 for a daily glargine dose of 10, 30 and 50 U, respectively.

The authors, however, admitted several limitations to their results which could be outlined in the following points:

1. Patients were not randomized to treatment groups. Potential confounding factors include: insulin resistance, body mass index, smoking, duration of diabetes and social status. No definite distinction was made between diabetes type 1 or 2. This makes the groups being compared clinically dissimilar.
2. Bias could not be excluded, as the authors stated they could not entirely exclude some known or unknown factors that could have influenced both the dose of human insulin and insulin glargine and the risk of cancer.
3. Detection bias may have occurred, since patients on human insulin are more likely to undergo longer hospitalization periods as compared to those taking insulin glargine. The prolonged hospitalization is expected to produce increased detection rates of cancer.
4. More patients in the glargine group were also treated with oral glucose-lowering agents. Although the authors tried to adjust statistically for this possible confounding issue, effects of these agents could have effects on cancer incidence.
5. All patients on combination of other insulins with glargine were excluded from the study. This, in affect, resulted in exclusion of the majority of patients taking glargine.

Other significant limitations to the results of the study include the short follow up period. Study of cancer incidence needs several years to be meaningful.

1- Chief of Medical Staff, Islamic Hospital, Amman, Jordan.

*Correspondence should be addressed to:

Aly A. Misha'l, MD, FACP

Islamic Hospital, Amman, Jordan

E- mail: info@islamic-hospital.org.

There was no breakdown of cancer types in this study.

In the authors' opinion, this issue should be investigated using a prospective study design.

This study stirred a worldwide attention and debate, which has been raging over the past several months.

Several major studies have been conducted since then, which aimed at reaching to a reasonable conclusion to this debate. Some of these studies were sponsored by Sanofi-Aventis, the manufacturer of glargine, which should be looked upon with caution.

Several observational, non-sponsored studies have been conducted since June 2009. The following three studies are the largest:

1. The Swedish study. Jonasson JM et al. were requested by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) to perform this study in Sweden, where nationwide registers have been in active use for many years. The Swedish National Board of Health and Welfare maintains registers that include the (Prescribed Drug Register) and the (National Diabetes Register), both of which provides near-complete coverage of individuals for whom insulin has been prescribed. They also have the (Cancer Register) which contains all new cases of cancer. The registers use a unique personal identity number for each Swedish resident, which allows information from different registers on a particular person to be linked.

The researchers studied 114,841 patient records, covering the period of 2006 and 2007. They found no statistically significant difference in cancer incidence between patients on insulins other than glargine, those on glargine plus other insulins, and those on glargine monotherapy. The only exception was: breast cancer. Women on glargine alone, had a higher risk of breast cancer with an RR of 1.99.

In their conclusions, however, the authors stated: No definitive conclusions regarding causal relationship between insulin glargine use and cancer incidence can be drawn from the results of this study.

In this study, dose dependency was not evaluated.

2. The Scottish Study: Colhoun HM et al used a nationwide diabetes clinical database that covers the majority of the Scottish population with diagnosed diabetes, and examined patients with diabetes who were exposed to any insulin therapy between 1st January 2002 and 31 December 2005. The study included 49,197 patients.

Overall, insulin glargine use was not associated with an increased risk of all cancers or site-specific cancers. They, however, noted an increased risk of breast cancer for glargine-only users, but there were only 6 cases with breast cancer in this group.

The authors considered the excess of breast cancer and other cancers in the subgroup of insulin glargine-only users to be more likely reflecting allocation bias rather than an effect of insulin glargine itself.

In this study, again, dose dependency was not evaluated.

3. The UK Study: Currie CJ et al examined the risk of solid cancers in relation to treatment with oral agents, human insulin and insulin analogues, in a study that included 62809 diabetic patients, and reported the following:

- Insulin or insulin secretagogues were more likely to cause solid cancer than metformin.
- Metformin monotherapy carried the lowest risk of cancer. Metformin was found to abolish most risks of malignancy associated with insulins and insulin secretagogues.
- Use of insulin analogues, including glargine, was not associated with increased cancer risk as compared with human insulin.

In this study also, a dose dependent evaluation of glargine was not conducted.

Although these studies were independent without sponsorship from manufacturers of glargine, yet they all suffer from the following problems:

- All were retrospective.
- There were differences in patients baseline characteristics.
- Follow-up periods were short.
- Small numbers of malignancies.
- Doses of insulin administered were considered in only one study.
- Doses of insulin were considered as those prescribed from records, which may differ from those actually administered to patients.
- There were contradictory findings among the studies.

The studies sponsored by the glargine manufacturers, in general, indicated no increased risk of cancers in users of glargine as compared to human insulin.

One of these studies, was conducted by Rosenstock J et al, and was a long-term, randomized, multicenter study, designed to compare progression of diabetic retinopathy, with insulin glargine and Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin. The same group of researches used results of this study as a post-hoc analysis of cancer risk. This study, which lasted 5 years, indicated no evidence of any difference in cancer risk with insulin glargine compared with NPH insulin.

Preliminary Reactions

Over the last 6 months, we encountered the following reactions:

- American Diabetes Association (ADA): Data derived from studies are conflicting and confusing. Until more information is available, the ADA advises patients using insulin not to stop taking it.
- The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE): Further research into the effectiveness and safety of all diabetes therapies is needed. Patients are advised not to change types of insulins they are using, and to discuss their concerns with their treating physicians.

- Food and Drug Administration (FDA): Based on the currently available data, patients should not stop taking their insulin therapy without consulting their physicians. The FDA is currently reviewing many sources of safety data for insulin glargine.
- In Saudi Arabia, The Administration of Food and Drugs issued an urgent, step-forward statement: Current users of insulin glargine should not stop it. They can change it to other types after consulting their physicians. Insulin glargine should not be used for women who have a family history of breast cancer. Caution should be exercised in using this insulin in cancer patients. Insulin glargine should not be used for new cases, until its relationship with cancer becomes established.

Where Do We Stand?

To start with, we should realize that many studies have established diabetes as a risk factor for malignancies. A higher risk of several types of malignant neoplasms has been found in people with diabetes in systemic reviews of epidemiological studies.

Other studies have also shown that insulins, in general, have a weak mitogenic properties.

Insulin analogues are increasingly used, taking the place of human insulins. These analogues have different affinities to the IGF-1 receptor, which was shown in vitro and in vivo studies, to exert stronger mitogenic properties than human insulins.

Because of safety concerns, long-term studies to evaluate the safety of insulin analogues have been demanded. So far, there have not been any well designed and sufficiently powered studies to detect differences in carcinogenic safety between insulin analogues and human insulin.

For drugs that are to be taken for decades, such as insulins, an evaluation for patient-relevant beneficial and harmful effects should be conducted under controlled conditions for at least several years.

Unfortunately, the current market standards do not necessarily adopt these principles, due to pressures from corporate drug manufacturers, and therefore physicians have to undertake treatment decisions in the face of doubt and uncertainty, facing what should reasonably direct us to use insulin analogues with extreme caution.

Suggested Readings

1. Hemken's LG, Grouven U, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: A cohort study. *Diabetologia* 2009; DOI: 10.1007/s 00125-009-1418-1414.
2. Smith ULF, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of Cancer? *Diabetologia* 2009; DOI:10.1007/s00125-009-1441-1445.
3. Currie CJ, Poule CD and Gale EANM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetolgoica* DOI:10,1007/s00125-009-1440-1446.
4. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies- A population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009; DOI:10.1007/s00125-009-1442-1444.
5. Pocock S and smeeth L. Insulin glargine and malignancy: An unwarranted alarm. *Diabetologia* 2009; DOI: 10.1016/50140.6736(09)61306-61307.

آفاق طبية

الجدل حول الأنسولين غلارجين (لانتوس): هل يتسبب مرض السكري وعلاجاته في الإصابة بالسرطان؟

علي مشعل

رئيس الأطباء، المستشفى الإسلامي، عمان، الأردن.

نشر الدكتور همكز والباحثون معه ورقة علمية في مجلة ديابيتولوجيا بتاريخ 25/05/2009م، استنتج فيها أن العلاج بالأنسولين الاصطناعي غلارجين أحدث أمراضاً سرطانية أكثر من العلاج بالأنسولين البشري.

وقد أجريت هذه الدراسة في 13 ولاية من 16 من ولايات ألمانيا الفدرالية. وتم الحصول على المعلومات الأساسية للدراسة من سجلات الصندوق المالي الألماني للتأمينات الصحية، للفترة الزمنية من 1998/01/01 إلى 2005/06/30م، وشملت 127031 من مرضى السكري فوق سن الثامنة عشرة الذين عولجوا بالأنسولين، وتراوح مدة المتابعة بين 1.41-4.41 عاماً بمعدل 1.61 عام. ولم يكن هناك أي مصاب بالسرطان بين المرضى المشاركين لسنوات ثلاث قبل بدء الدراسة باستعمال الأنسولين البشري أو الأنسولين الاصطناعي غلارجين أو أحد الأنواع الأخرى للأنسولين.

وأظهرت الدراسة علاقة مطردة بين مقدار جرعات جميع أنواع الأنسولين وبين حدوث السرطان. ورغم أن التحليل الأولي أظهر إصابات سرطانية أقل لدى المرضى الذين استعملوا الأنسولين غلارجين وحده، إلا أن ارتباط الإصابة بالجرعة المستعملة أظهر ارتفاع النسبة المعدلة للإصابة بالسرطان حسب ارتفاع جرعة الأنسولين غلارجين المستعملة بالقياس بالأنسولين البشري، على الوجه التالي: 1.09، 1.19، 1.31، للجرعات: 10، 30، 50، وحدة يومياً على التوالي.

غير أن الباحثين اعترفوا بنقاط الضعف والقصور التالية في هذه الدراسة:

1. لم يتم تقسيم المرضى إلى مجموعات دراسة مختلفة حسب الوزن، والتدخين، ومدة الإصابة بالسكري، ونوع السكري، والحالة الاجتماعية، ووجود عامل المقاومة لمفعول الإنسولين. وهذا يجعل المقارنة بين مجموعات الدراسة غير متوافقة.
 2. لم يتمكنوا من تلافي الخلل بخصوص احتمال وجود أوضاع مرضية قد تكون أدت إلى زيادة جرعة الأنسولين.
 3. احتمال حدوث خلل في اكتشاف الحالات نظراً لأن المرضى الذين يستعملون الأنسولين البشري أكثر عرضة للإدخال إلى المستشفيات ومدد أطول، مما قد يؤدي إلى زيادة اكتشاف الأمراض السرطانية لديهم.
 4. المرضى الذين يستعملون الأنسولين غلارجين أكثر استعمالاً للحبوب الخافضة للسكر، ومع أن الباحثين حاولوا تعديل نتائج الدراسة لتلافي هذا العامل، إلا أنه لا يمكن نفي تأثير هذه العقارات في حدوث السرطانات.
 5. استثنى الباحثون من الدراسة جميع المرضى الذين كانوا يستعملون الأنسولين غلارجين بالإضافة إلى أنواع أخرى من الأنسولين، وهذا يعني استثناء غالبية المرضى الذين يستعملون الأنسولين غلارجين من الدراسة.
- كما أن هناك نقاط ضعف أخرى مثل قصر مدة المراقبة، وعدم شمول الدراسة على تقسيم لأنواع السرطانات المختلفة. وفي نظر الباحثين فإن هذا الموضوع يحتاج إلى دراسات معمقة تتسم بالتطوير في تصميمها.

وقد أثارَت هذه الدراسة جدلاً كبيراً واهتماماً واسعاً منذ نشرها إلى وقتنا الحاضر، وأدى ذلك إلى إجراء دراسات عديدة بهدف استجلاء نتائج معقولة لهذا الجدل المتصاعد. وبعض هذه الدراسات كان مدفوعاً أو مدفوعاً من الشركة الصانعة للأنسولين غلارجين (سانوفي-أفنتس) وهو ما يجب النظر إليه بجد. غير أن هناك عدداً من الدراسات الموسعة أجريت باستقلالية ودون دعم من الشركة الصانعة نورد منها أبرزها:

1. الدراسة السويدية:

أجرها الدكتور جوناسون ومجموعته بتكليف من المجموعة الأوروبية لدراسة السكري. والمعروف أن لدى السويد سجلات متميزة لجميع الأدوية الموصوفة، ولمرضى السكري، ولأمراض السرطانية وغيرها من السجلات التوثيقية، مع وجود رقم متميز لكل مريض يعيش في السويد، مما يمكن تنظيم وجمع المعلومات الخاصة بكل مريض من السجلات التوثيقية المختلفة. وشملت الدراسة 114841 سجلاً للمرضى للعامين 2006-2007. ولم تجد الدراسة فروقاً في الإصابة بالسرطانات بين الفئات التي تستعمل الأنواع المختلفة من الأنسولين، باستثناء سرطان الثدي لدى النساء، حيث أظهرت الدراسة زيادة خطر الإصابة النسبي بواقع 1.99 للذين يعالجون بالأنسولين غلارجين قياساً إلى الذين يعالجون بالأنسولين البشري.

غير أن الباحثين في استنتاجاتهم الختامية ذكروا أن هذه الدراسة لم تظهر علاقة سببية بين أنواع الأنسولين المختلفة وبين خطر الإصابة بالسرطان.

ولم تتطرق هذه الدراسة إلى تأثير مقدار جرعة الأنسولين المستعملة.

2. الدراسة الاسكتلندية:

وأجرها الدكتور كاهون ومجموعته باستعمال المعلومات الطبية الأساسية التي تغطي غالبية سكان اسكتلندا المصابين بالسكري الذين استعملوا الأنسولين بين 2002/01/01 إلى 2005/12/31، وشملت الدراسة 49197 مريضاً.

وفي المحصلة أظهرت الدراسة أن لا فرق بين الإصابة بالسرطان بين مستعملي الأنسولين غلارجين وبين مستعملي الأنسولين البشري. غير أن الباحثين أشاروا إلى زيادة عدد الإصابة بسرطان الثدي لدى مستعملي الأنسولين غلارجين، رغم أن عدد حالات سرطان الثدي لدى هذه المجموعة لم تتجاوز ست حالات.

غير أن الباحثين أشاروا أن هذه الزيادة ربما كانت بسبب اختلال في عملية التوزيع أكثر منها زيادة ناتجة عن الأنسولين غلارجين.

ومثل سابقتها فإن هذه الدراسة لم تتطرق إلى تأثير مقدار جرعة الأنسولين المستعملة.

3. دراسة المملكة المتحدة:

■ أجرها الدكتور كوري ومجموعته، وشملت 62809 مرضى بالسكري، وقارنت الدراسة بين حدوث السرطانات بين مستعملي أنواع الأنسولين المختلفة، وكذلك الحبوب الخافضة للسكر، وخلصت إلى النتائج التالية:

■ الأنسولين والعقارات التي تزيد إفراز الأنسولين كانت أسباباً محتملة للإصابة بالسرطانات بالمقارنة مع عقار الميتفورمين.

■ الميتفورمين، إذا استعمل وحده، كانت له أقل درجات الإصابة بالسرطانات.

■ الميتفورمين يقلل من خطر الإصابة بالسرطانات الذي يُحدثه استعمال الأنسولين والعقارات التي تزيد إفراز الأنسولين.

■ استعمال الأنسولين الاصطناعي (ومن ضمنه الأنسولين غلارجين) لم يكن له أثر في زيادة الإصابة بالسرطانات بالمقارنة مع الأنسولين البشري.

وهذه الدراسة أيضاً لم تضع في الاعتبار تأثير مقدار جرعة الأنسولين المستعملة.

ومع أن هذه الدراسات كانت مستقلة عن دعم الشركة المنتجة للعقار غلارجين، ألا أنها جميعاً كانت تعاني من المشكلات التالية:

■ أجريت جميعها بأثر رجعي.

- كانت هناك فروقات في خصائص مجموعات الدراسة.
 - كانت مدة مراقبة المرضى وتقييم حالاتهم قصيرة.
 - كانت هناك أعداد محدودة من حالات السرطان.
 - لم يكن هناك اعتبار لمقدار جرعات الأنسولين المستعملة، سوى في دراسة واحدة.
 - جرعات الأنسولين المعتمدة للدراسة كانت تلك التي حددتها الوصفات الطبية من السجلات، والتي قد تكون مختلفة عن واقع الجرعات المستعملة فعلياً.
 - كانت هناك نتائج متضاربة بين الدراسات.
- ولا بد أن نشير إلى أن جميع الدراسات، التي كانت مدعومة أو متبناة من شركة الأدوية الصانعة، أظهرت عدم وجود أية زيادة في الإصابة بالسرطانات بين مستعملي عقار غلارجين بالمقارنة مع الأنسولين البشري.
- وأوسع هذه الدراسات كانت تلك التي نشرها الدكتور روزنستوك ومجموعته والتي صممت أصلاً لدراسة تأثير الأنسولين غلارجين على شبكة العين، وقد خرج الباحثون بعد ذلك باستنتاجات من تلك الدراسة حول الإصابة بالسرطانات ووجدوا أن لا فرق فيها بالمقارنة مع الأنسولين البشري.

ردود الفعل الأولية على الدراسات:

- **الجمعية الأمريكية للسكري:**
نتائج الدراسات متناقضة ومربكة، وتنصح المرضى الذين يستعملون أي نوع من الأنسولين بعدم التوقف عن ذلك.
- **الجمعية الأمريكية للاختصاص السريري للغدد الصم:**
نحتاج إلى أبحاث أخرى لتقرير فاعلية ومخاطر جميع أنواع العلاجات الخافضة للسكر. وينصح المرضى الذين يستعملون أي نوع من أنواع الأنسولين بعدم تغييرها وأن يتشاوروا مع أطبائهم المعالجين.
- **إدارة الغذاء والدواء - أمريكا:**
اعتماداً على المعطيات الدراسية الحالية، ننصح المرضى الذين يستعملون أي نوع من الأنسولين بعدم تغييره دون التشاور مع أطبائهم المعالجين. وتقوم الإدارة حالياً بدراسة المصادر المختلفة المتعلقة بسلامة العقار غلارجين.
- **وفي المملكة العربية السعودية:**
أصدرت الهيئة العامة للغذاء والدواء تعميماً عاجلاً جداً مفاده:
 - عدم إيقاف استخدام عقار غلارجين للمرضى الذين يستخدمونه حالياً، ويمكن استبداله بالأنسولين طويل المفعول أو استخدام خليط من الأنسولين طويل المفعول مع قصير المفعول بعد استشارة الطبيب المعالج.
 - عدم استخدام عقار غلارجين للنساء اللواتي لديهن تاريخ عائلي لمرض سرطان الثدي، والحذر من استخدامه للمرضى المصابين بالسرطان.
 - عدم البدء باستخدام عقار غلارجين للحالات الجديدة إلى حين ظهور ما يثبت عدم وجود علاقة بين استخدامه وحدوث السرطان.

أين تقف المهنة الطبية الآن؟

لا بد أن نشير بادئ ذي بدء إلى أن دراسات عديدة أظهرت أن مرض السكري في حد ذاته يعتبر عاملاً في الإصابة بمرض السرطان. فقد

أظهر العديد من الدراسات المسحية زيادة في مختلف أنواع السرطان لدى مرضى السكري. كما أن دراسات أخرى أظهرت أن العلاجات بواسطة الأنسولين، بشكل عام، لها بعض التأثير على النمو غير الطبيعي للخلايا وانقاساماتها، ونظراً لزيادة استعمال أنواع الأنسولين الاصطناعي، ومن بينها غلارجين، والتي بدأت تحل مكان الأنسولين البشري، ونظراً لأن هذه الأنواع الجديدة لها تأثير أكثر قوة على مستقبلات الأنسولين ومستقبلات عامل النمو المشابه للأنسولين، ونظراً لثبوت هذه التأثيرات في التجارب داخل جسم الإنسان وخارجه، فإن هذه التأثيرات القوية المتفوقة على مثيلاتها لدى استعمال الأنسولين البشري، لا بد وأن تؤدي إلى تزايد القلق منها والجدل حول استعمالاتها.

وعلى ذلك فإن هناك حاجة كبيرة لدراسة أكثر عمقاً لتقرير سلامة التعامل مع هذه العقارات الاصطناعية الجديدة، إذ أنه لم تجر دراسات ذات قوة ودلالة كافية لاكتشاف التأثيرات المختلفة بالمقارنة مع الأنسولين البشري. وأهمية ذلك أن العقارات التي يستعملها الناس لسنوات، بل لعقود طويلة من الزمن، مثل الأنسولين، لا بد وأن تدرس بعناية للموازنة بين فوائدها ومخاطرها على المرضى. وللأسف الشديد فإن العقارات الجديدة التي لم يتم التأكد من سلامتها يجري استخدامها حالياً قبل إجراء دراسات السلامة المطلوبة، وربما جرى ذلك بتأثيرات وضغوط من الشركات التي تصنع تلك العقارات. وهذا الاتجاه لا يوفر أماناً كافياً لسلامة المرضى وعمل الأطباء الذين يجب عليهم الحذر الشديد من استعمال عقار غلارجين إلا لدى الحالات التي لا تستجيب للأنسولين البشري، أو التي يهددها تكرار الانخفاض في مستوى السكر في الدم لدى استعمال الأنسولين البشري.

المراجع المقترحة: مع النسخة الإنجليزية من هذا العدد.