

Sulfonilureas

Rosario Iglesias González

Médico de Familia. Centro de Salud Pedro Laín Entralgo. Alcorcón (Madrid)

INTRODUCCIÓN

Aparte de la insulina, las sulfonilureas (SU) son los fármacos más antiguos empleados en el tratamiento de la diabetes. Las primeras SU se comercializaron en el año 1946, por lo que tenemos referencias de millones de tratamientos desde hace más de medio siglo. En los años setenta y ochenta aparecieron las SU de segunda generación, de mayor potencia que las primeras, y a finales de los años noventa se comercializó la glimepirida, que con una dosificación más cómoda (cada 24 horas) parecía ofrecer algunas ventajas sobre el resto de SU en cuanto a la ganancia de peso y la hipoglucemia. En la última década se ha introducido en este arsenal terapéutico la gliclazida de liberación retardada, que comparte con la glimepirida alguna de esas ventajas. Las principales diferencias entre las distintas SU son sus características farmacocinéticas (tabla 1) en cuanto a la duración de acción, la actividad de sus metabolitos y las tasas de eliminación renal/hepática. Estas propiedades tienen implicaciones importantes sobre el riesgo de hipoglucemia.

La eficacia de las SU para bajar la glucemia está avalada por múltiples estudios prospectivos y retrospectivos y por una amplia experiencia clínica durante décadas en todo el mundo. Sin embargo, aún hoy su seguridad es tema de debate por haberseles atribuido efectos secundarios frecuentes y en ocasiones graves.

PROBLEMAS ATRIBUIDOS A LAS SULFONILUREAS. ¿MITOS O REALIDAD?

Hipoglucemia

La hipoglucemia es el efecto adverso más frecuente y más grave del tratamiento con SU y es más probable con aquéllas de vida media larga, como la glibenclamida. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), el 20% de los pacientes tratados con SU sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia leve cada año y la tasa anual de hipoglucemias graves fue del 1%; sin embargo, en general esta tasa es menor (0,2-2,5 episodios por 1.000

Tabla 1: Propiedades farmacocinéticas de las SU

Sulfonilureas	Duración de acción	Actividad metabolitos	Vía de eliminación principal
1.ª generación			
Clorpropamida	Larga (> 24 h)	Activos	Renal > 90%
Tolbutamida	Corta (< 12 h)	Inactivos	Renal 100%
2.ª generación			
Glibenclamida	Intermedia-larga	Activos	Biliar 50%
Glimepirida	Intermedia (12-24 h)	Activos	Renal 80%
Glipizida	Corta-intermedia	Activos	Renal 70%
Gliquidona	Corta-intermedia	Inactivos	Biliar 95%
Gliclazida	Intermedia	Inactivos	Renal 65%

pacientes/año) en los datos obtenidos del sistema de salud británico en la práctica clínica o en cuestionarios a los médicos. El riesgo de mortalidad por hipoglucemia severa inducida por SU se ha calculado en 0,014-0,033 por 1.000 pacientes/año. En una revisión sistemática que incluyó más de 100 ensayos clínicos aleatorizados sobre eficacia y seguridad de antidiabéticos orales, se observó un riesgo absoluto de hipoglucemias del 4-9% de las SU con respecto a metformina o tiazolidindionas, pero los rangos eran muy amplios en los diferentes estudios (0-36%). Gliburida (glibenclamida) presentó mayor riesgo que el resto de SU de segunda generación. Destaca además el hecho de que la incidencia de hipoglucemia era mayor en los tratamientos combinados que incluían SU que cuando éstas se usaban en monoterapia. En el grupo de tratamiento intensivo del estudio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), en el que hubo una mayor tasa de hipoglucemias y un aumento de mortalidad total, no había diferencia en la utilización de SU con respecto al grupo de tratamiento estándar, mientras que sí había más utilización de insulina y glitazonas. En el estudio Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), realizado con gliclazida de liberación retardada, la incidencia de hipoglucemias graves fue del 2,7% en el grupo de tratamiento intensivo, frente al 1,5% en el grupo de tratamiento convencional, lo que parece indicar que la incidencia de hipoglucemia depende más del estricto objetivo de control que del fármaco empleado en sí mismo.

Ganancia de peso

La ganancia de peso tiene lugar como un efecto de clase de todas las SU. Si bien la cifra es estadísticamente significativa en la mayoría de los estudios, en términos absolutos supone tan sólo 1-4 kg después de seis meses de tratamiento. En un metaanálisis recientemente publicado las SU se asociaron a una ganancia de peso de tan sólo 2,06 kg (intervalo de confianza al 95%: 1,15-2,96 kg), comparadas con placebo, cuando se añadían al tratamiento previo con metformina.

Efectos cardiovasculares

Las primeras dudas sobre la seguridad de las SU en cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares surgieron en los años setenta, cuando se publicó el University Group Diabetes Program, en el que aparentemente la tolbutamida producía un aumento de eventos cardiovasculares. Este

estudio generó duras críticas por presentar importantes deficiencias metodológicas y sus hallazgos no fueron admitidos de forma generalizada.

Los investigadores del UKPDS no encontraron aumento de riesgo de infarto de miocardio entre los pacientes tratados con SU, comparados con los pacientes que recibían insulina.

Aunque estudios de cohortes retrospectivos con datos de práctica clínica han encontrado un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con SU respecto a los tratados con metformina, el estudio A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) incluso evidenció menores tasas de eventos cardiovasculares entre los grupos tratados con glibenclamida.

Más recientemente, los resultados del seguimiento de los pacientes del UKPDS a 10 años, tras finalizar el ensayo, han revelado una disminución de eventos cardiovasculares estadísticamente significativa en los pacientes del grupo de tratamiento intensivo, incluidos los tratados con SU.

Si bien en estudios experimentales se ha comprobado que concentraciones sanguíneas de SU muy elevadas pueden provocar contracción del músculo cardíaco y vascular, parece que ese efecto es poco probable en concentraciones terapéuticas.

Por otro lado, tampoco se ha encontrado asociación del tratamiento con SU y aparición de insuficiencia cardíaca congestiva en ensayos controlados con placebo ni en estudios observacionales.

Pérdida de eficacia (agotamiento de la célula beta)

Es bien conocido que el tratamiento crónico de la diabetes pierde eficacia con el tiempo, en lo que se ha dado en llamar «fracaso secundario», y que en el caso de las SU se da en un 3-10% de pacientes cada año; esto se ha confirmado ya en el UKPDS y más recientemente en el ADOPT. Aunque es cierto que en este último estudio el porcentaje de pacientes con fracaso de la monoterapia a lo largo de cinco años fue mayor entre los tratados con glibenclamida que en los que recibieron tratamiento con metformina o rosiglitazona (34%, frente a 21% y 15%, respectivamente), estos resultados deben tomarse con cautela debido al gran número de abandonos que se dieron a lo largo del estudio (tan sólo el 60% de los pacientes llegó a finalizarlo). Aunque teóricamente el tratamiento con SU, por su mecanismo de acción, parece conllevar un agotamiento más temprano de la

función de la célula beta, en la práctica diaria comprobamos a menudo cómo algunos pacientes con 15 o más años de evolución siguen respondiendo a dosis adecuadas de SU.

Utilización en insuficiencia renal

En el caso de fármacos con eliminación urinaria, la disminución de la función renal puede implicar una acumulación del fármaco con consecuencias tóxicas o la prolongación de su efecto con los consiguientes efectos secundarios, sobre todo el riesgo de hipoglucemias. Sin embargo, existen algunas SU que no se acumulan en insuficiencia renal. Por ello, en pacientes con insuficiencia renal que no requieran tratamiento con insulina, bien porque no se haya producido el agotamiento de la reserva pancreática o porque no exista insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min), puede mantenerse el tratamiento con SU, pero debe seleccionarse un fármaco que no tenga eliminación renal ni metabolitos activos, como la gliquidona o la glicazida.

Elevación de transaminasas

La elevación de transaminasas clínicamente significativa (> 2 veces el límite superior de la normalidad) es poco fre-

cuente (< 1%) en el tratamiento con SU y similar a la producida por otros antidiabéticos orales.

PUNTOS CLAVE

- Las hipoglucemias son el más frecuente y grave efecto secundario de las SU, pero pueden reducirse con una educación adecuada, eligiendo las de vida media más corta y evitándolas en aquellos pacientes con riesgo elevado: comidas erráticas, consumo excesivo de alcohol, fármacos con alto grado de unión a proteínas plasmáticas, edad avanzada.
- Las SU con escasa eliminación renal y metabolitos inactivos pueden usarse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal leve/moderada.
- La mayor contraindicación de las SU (al igual que en cualquier fármaco) es la falta de indicación. Debemos individualizar los objetivos de tratamiento en cada paciente antes de indicar un fármaco hipoglucemiante.
- Las SU son actualmente los antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso y con un perfil de seguridad adecuado en relación con sus beneficios y coste.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Phung O, Scholle J, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.
- Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al.; ADOPT Study Group. Glycaemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.

Glitazonas

Manel Mata Cases

Médico de Familia. CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona)

Coordinador del GedapS de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària.

Miembro de la redGDPS

MECANISMO DE ACCIÓN, INDICACIONES Y PRECAUCIONES DE USO

Tras la retirada del mercado de la rosiglitazona a finales de septiembre pasado, la única glitazona actualmente disponible es la pioglitazona. Las glitazonas mejoran la resistencia a la insulina incrementando la captación de glucosa en el tejido muscular; aumentan la sensibilidad a la insulina sin que lo haga su secreción, por lo que no producen hipoglucemias.

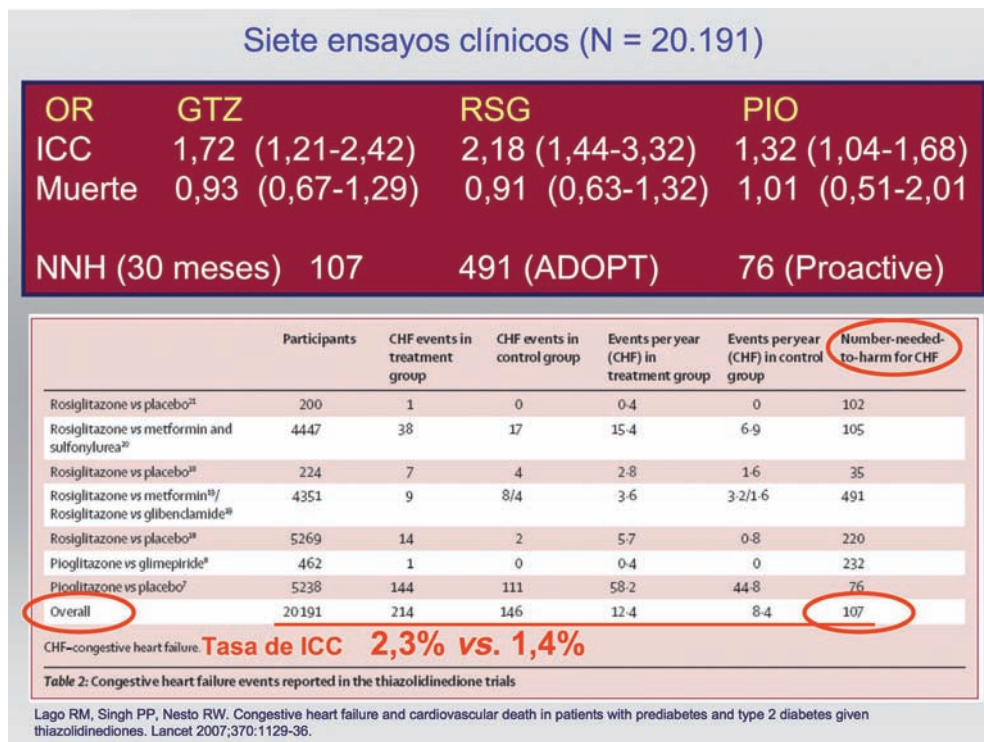
La pioglitazona reduce la glucemia, la HbA1c y las concentraciones de insulina, así como la presión arterial, los trigli-

céridos, los ácidos grasos libres, la albuminuria y otros factores relacionados con la aterosclerosis.

Los pacientes que más pueden beneficiarse de la pioglitazona son los obesos en los que predomina la resistencia a la insulina. Aunque es útil en monoterapia y en asociación con insulina, su principal indicación es la terapia combinada, principalmente con metformina, y como tercer fármaco (triple terapia).

Los efectos adversos más frecuentes son el incremento de peso y los edemas. Menos frecuentes son la insuficiencia cardíaca (figura 1) y las fracturas distales en mujeres (figu-

Figura 1: Metaanálisis de insuficiencia cardíaca con glitazonas



ra 2). Debido al hipotético riesgo de toxicidad hepática, deben realizarse controles de transaminasas antes de iniciar su administración y durante el primer año. La insuficiencia cardíaca y la hepatopatía constituyen su principal contraindicación.

RIESGO DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO EN PACIENTES TRATADOS CON ROSIGLITAZONA

En 2007 se publicó el metaanálisis de Nissen¹, en el que se observó un aumento significativo del riesgo de infarto agudo de miocardio con rosiglitazona (riesgo relativo: 1,46), pero no de la mortalidad, datos que se han confirmado en un nuevo metaanálisis del mismo autor, publicado recientemente (figura 3)², en el que se incluyen los últimos ensayos. Este hecho, también observado en algunos estudios ob-

servacionales, no fue confirmado en el estudio RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) diseñado para tal fin, aunque la baja tasa de eventos observada y las pérdidas de seguimiento han mermado su potencia para detectar diferencias (figura 4)³. Recientemente, la Food and Drug Administration ha decidido restringir su prescripción a casos muy limitados, mientras que la European Medicines Agency ha optado por suspender su comercialización.

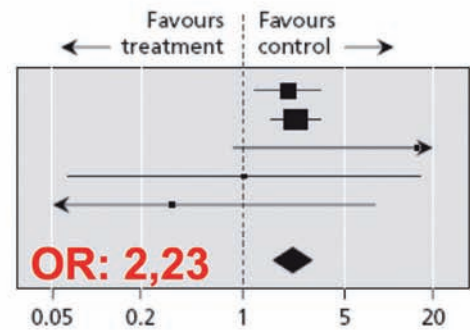
En cambio, en un metaanálisis de 19 ensayos con pioglitazona se observó una reducción significativa de una variable cardiovascular combinada (muerte + infarto agudo de miocardio + accidente cerebrovascular) del 18%⁴ (figura 5). El diferente perfil de acción sobre los lípidos, principalmente la reducción de triglicéridos con pioglitazona, podría explicar estas diferencias. En los pacientes en tratamiento con rosiglitazona, aunque cabe también plantearse

Figura 2: Glitazonas y riesgo de fracturas

Metaanálisis de cuatro ensayos clínicos

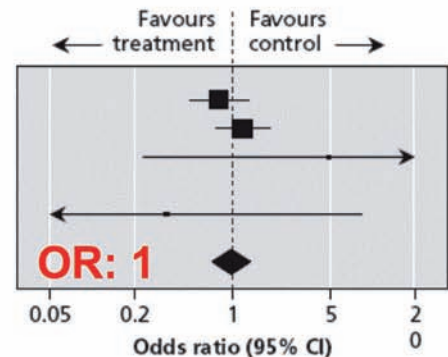
Mujeres

Study	RA ADOPT		9,3% vs. 5,09%
	RA PROACTIVE	5,1% vs. 2,5%	
Dormandy et al. ²⁴	44/870	23/905	2.04 (1.22–3.41)
Kahn et al. ²³	60/645	51/1195	2.30 (1.56–3.39)
Nissen et al. ³⁰	6/84	0/93	15.48 (0.86–279.18)
Seufert et al. (a) ³²	1/156	1/159	1.02 (0.06–16.44)
Seufert et al. (b) ³²	0/148	1/145	0.32 (0.01–8.03)
Overall	111/1903	76/2497	2.23 (1.65–3.01)



Varones

Study	No. of fractures		Odds ratio (95% CI)
	Thiazolidinedione	Control	
Dormandy et al. ²⁴	30/1735	37/1728	0.80 (0.49–1.31)
Kahn et al. ²³	32/811	57/1700	1.18 (0.76–1.84)
Nissen et al. ³⁰	2/186	0/180	4.89 (0.23–102.60)
Seufert et al. (a) ³²	0/161	0/154	Not estimable
Seufert et al. (b) ³²	0/171	1/175	0.34 (0.01–8.38)
Overall	64/3064	95/3937	1.00 (0.73–1.39)



Loke YK, Singh S, Furberg C. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009;180(1):32-9.

Figura 3: Nuevo metaanálisis de Nissen (2010) sobre rosiglitazona incluyendo el estudio RECORD y los ensayos clínicos con 0 eventos

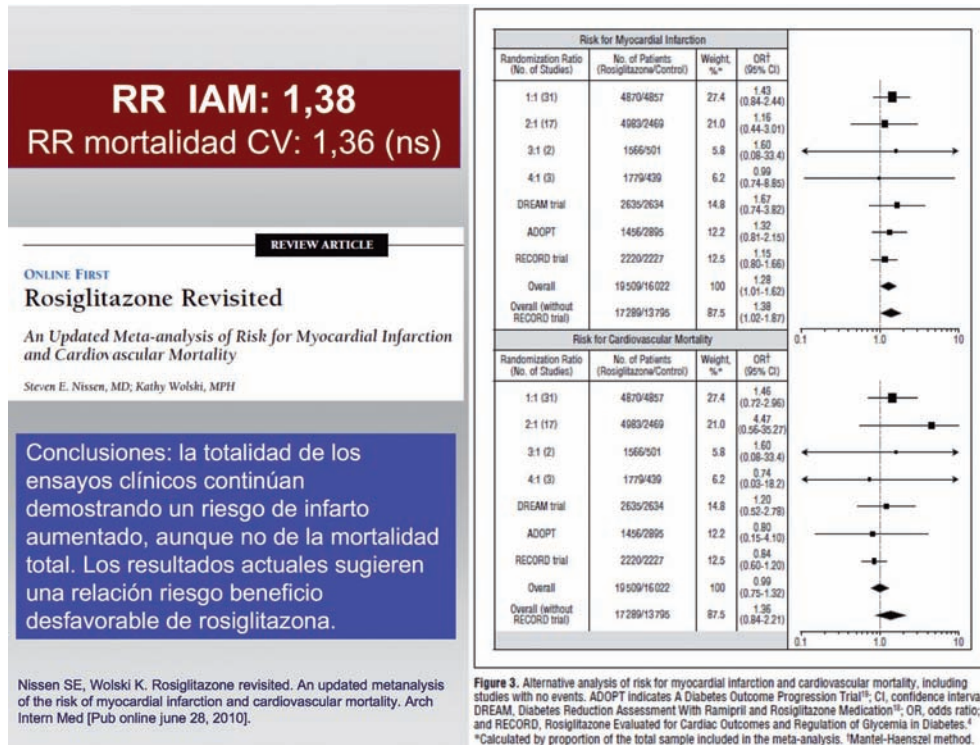


Figura 4: Estudio RECORD. Hospitalización o muerte CV

Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet 2009;373:2125-35.

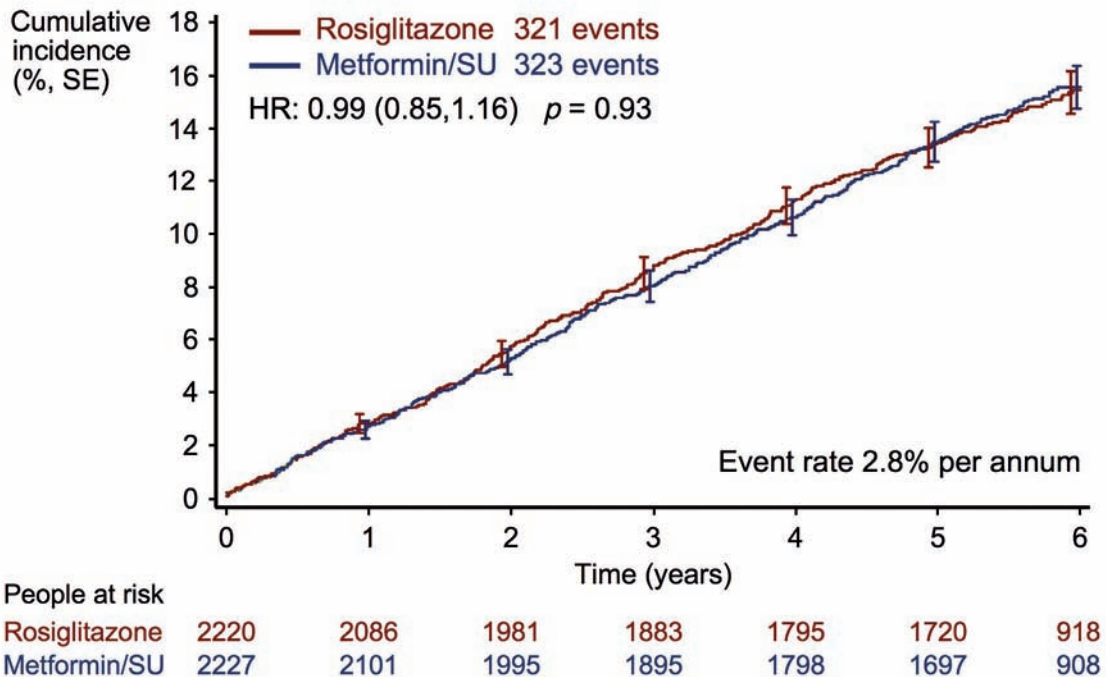


Figura 5: Metaanálisis de pioglitazona

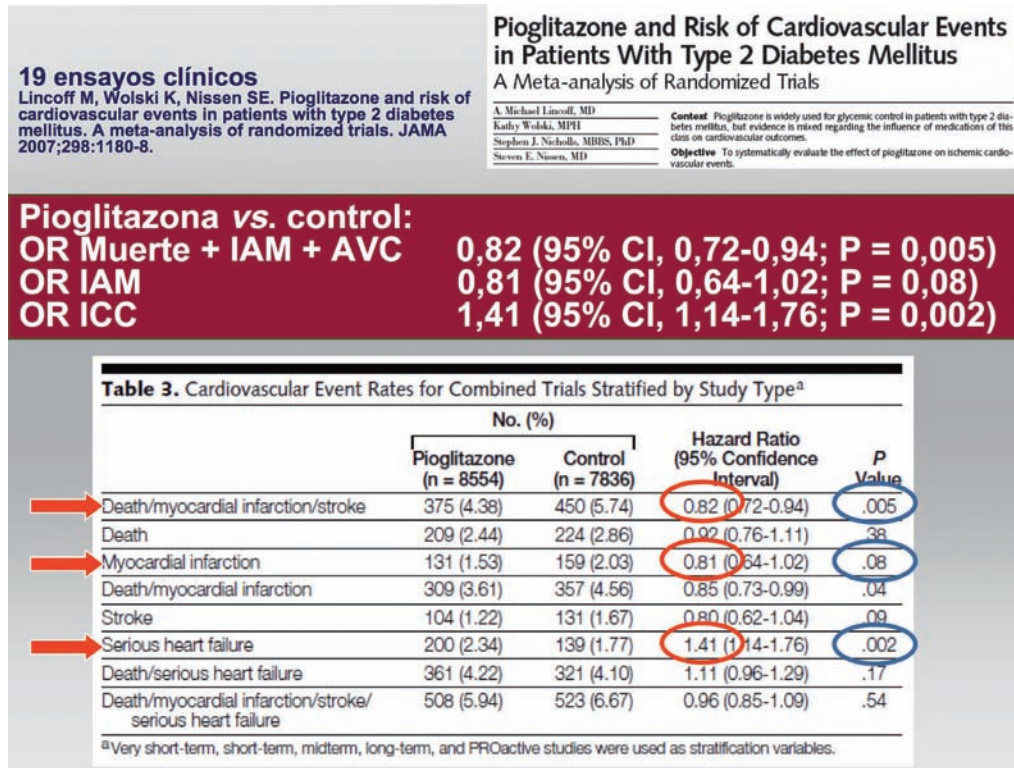
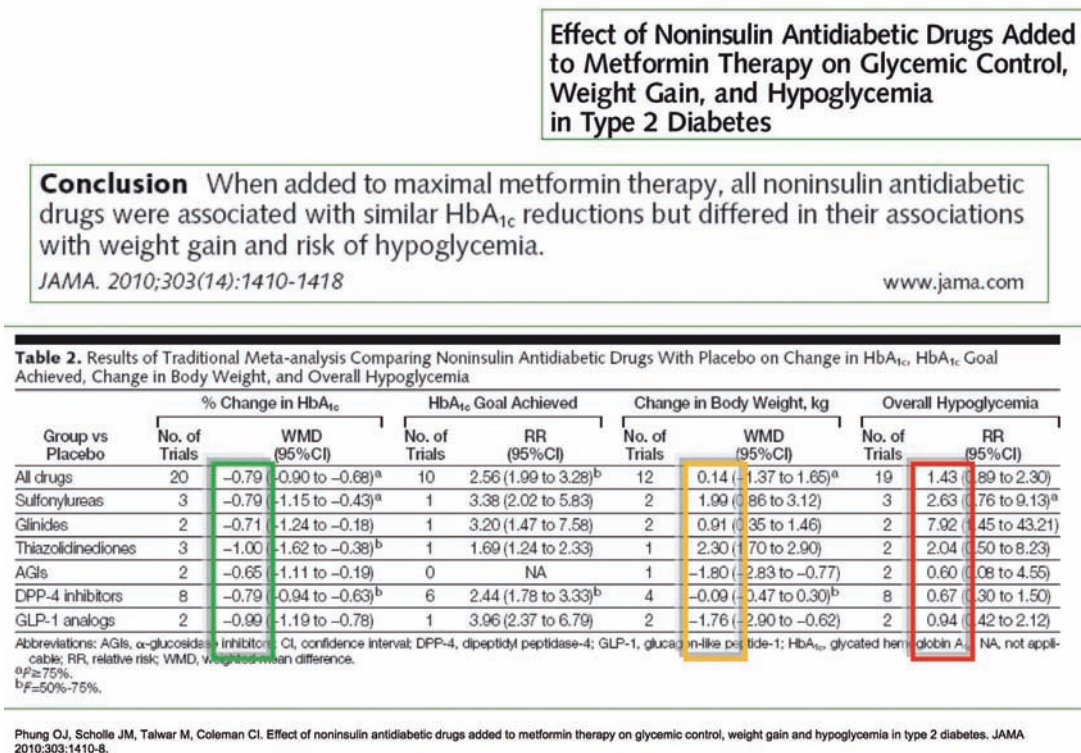


Figura 6: Metaanálisis sobre los efectos de añadir un segundo antidiabético oral a metformina



otras opciones terapéuticas, parece más lógica su sustitución por pioglitazona.

En un metaanálisis reciente sobre el efecto de añadir un segundo antidiabético a metformina, las glitazonas obtuvieron la mayor reducción de HbA1c, con menos hipoglucemias y un incremento de peso de 2 kg (figura 6)⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nissen SE, Wolsky K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
2. Nissen SE, Wolsky K. Rosiglitazone revisited. An updated metaanalysis of the risk of myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. Pub online June 28, 2010.
3. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
4. Lincoff M, Wolski K, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180-7.
5. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight and hypoglycemia. *JAMA* 2010;303:1410-8.

CONCLUSIÓN

Actualmente, la pioglitazona constituye una opción terapéutica valiosa y permanece en el segundo y tercer escalón terapéutico de los algoritmos, si bien debe prestarse atención a sus posibles efectos adversos y contraindicaciones.

Análogos del péptido-1 similar al glucagón

Fernando Álvarez Guisasola

Médico de Familia. Centro de Salud La Calzada II. Gijón (Asturias)

Miembro de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (redGDPS)

Durante la última década la descripción de los efectos fisiológicos y farmacológicos de las hormonas incretina *glucagon-like peptide-1* (GLP-1, péptido-1 similar al glucagón) ha sido utilizada para desarrollar un nuevo grupo de fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 conocidos genéricamente como fármacos con efecto incretina y que engloban dos grupos farmacológicos: los agonistas de los receptores del GLP-1 (también denominados GLP-1 miméticos) y los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Las hormonas incretinas GLP-1 y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa) se segregan posprandialmente a partir de las células L y K situadas en la mucosa intestinal y sus principales efectos son los siguientes.

Las características más importantes de GLP-1 incluyen:

- Es producida por las células L intestinales.
- Estimula la liberación dependiente de la glucosa de la insulina.
- Suprime la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la secreción de glucagón de manera dependiente de la glucosa.
- Inhibe el vaciado gástrico; reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal.
- Realza la proliferación y supervivencia de las células beta en modelos en animales y en islotes humanos aislados.

Las características más importantes de GIP incluyen:

- Es producida por las células K en el intestino proximal.
- Estimula la liberación dependiente de la glucosa de la insulina.
- Tiene efectos mínimos sobre el vaciado gástrico; ningún efecto significativo sobre la saciedad o el peso corporal.
- Realza potencialmente la proliferación y supervivencia de las células beta en líneas celulares de islotes.
- A diferencia de la GLP-1, no retiene su actividad insulínica en los diabéticos tipo 2.

Desde el punto de vista terapéutico, nos centraremos en los efectos del GLP-1, dado que es del que disponemos fármacos cuyo efecto modifican o mimetizan.

EFFECTOS FISIOLÓGICOS DEL PÉPTIDO-1 SIMILAR AL GLUCAGÓN

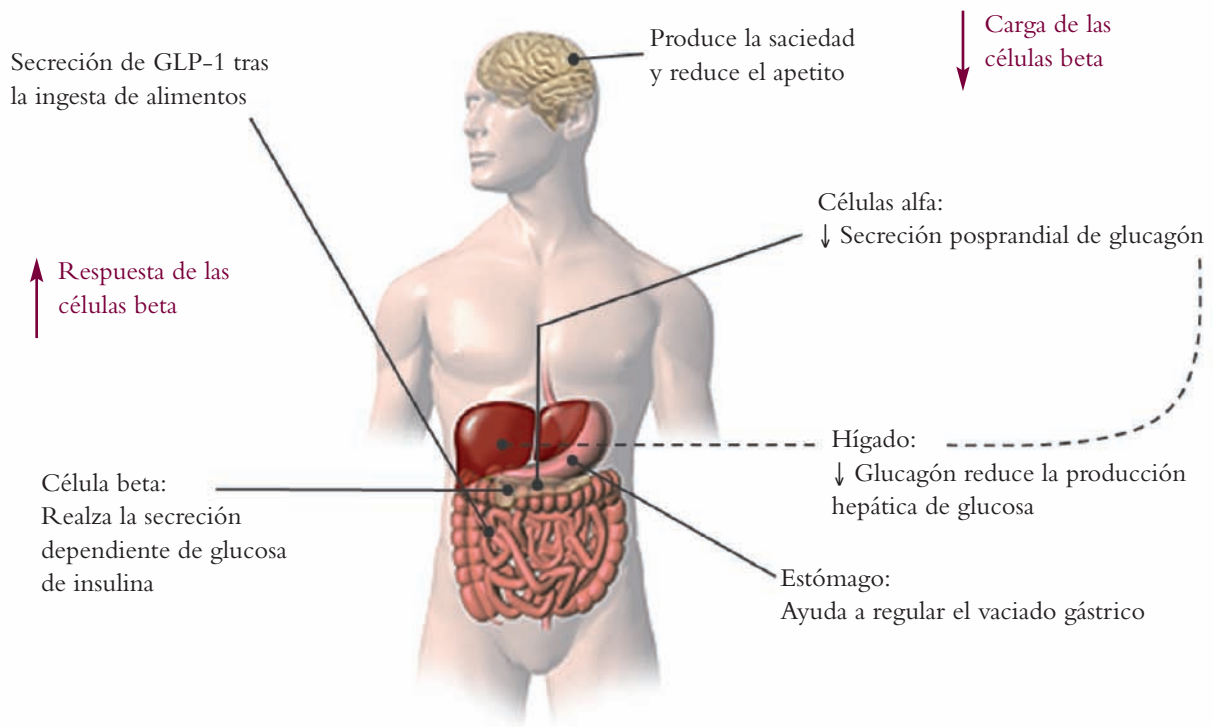
Su efecto fundamental es la estimulación de la secreción de insulina por las células beta del páncreas y, adicionalmente, la inhibición de la secreción de glucagón por las células alfa en respuesta a la ingesta. Ambos fenómenos son dependientes de la glucosa y conducen a la normalización de la glucemia posprandial y también de la glucosa en ayunas. Sus principales efectos se resumen en la figura 1.

El GLP-1 segregado fisiológicamente presenta un efecto de acción muy corto, al ser rápidamente degradado por una enzima (DPP-4), por lo que los esfuerzos farmacológicos se han dirigido a prolongar o asemejarse al efecto fisiológico del GLP-1. Los análogos o agonistas de los receptores del GLP-1 pertenecen a éstos últimos, de manera que se trata de sustancias resistentes a la acción de las enzimas y que reproducen el efecto del GLP-1. Hasta el momento existen dos sustancias aprobadas en nuestro país: exenatida y liraglutida.

EXENATIDA

Exenatida fue el primer agente autorizado y está indicada como tratamiento adyuvante para controlar la glucemia en sujetos con diabetes tipo 2 que no logran un control glucémico adecuado mediante el uso de metformina, sulfonilureas o una combinación de ambos productos. Ejerce efectos agudos sobre la sensibilidad de las células beta pancreáticas a la glucosa, de manera que la insulina se libera únicamente en presencia de niveles glucémicos elevados. Modera la secreción de glucagón reduciendo la producción hepática de glucosa y la demanda de insulina. Retrasa el vaciado gástrico; de

Figura 1: Efectos del GLP-1



(Adaptado de Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20. Larsson H, Holst JJ, Ahrén B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans. *Acta Physiol Scand* 1997;160:413-22. Nauck MA, Wollschläger D, Werner J, Holst JJ, Orskov C, Creutzfeldt W, et al. Effects of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (GLP-1 [7-36 amide]) in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1996;39:1546-53. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998;47:159-69).
 GLP-1: péptido-1 similar al glucagón.

esta manera, reduce la velocidad de absorción de la glucosa derivada de una comida en el torrente circulatorio. Se elimina fundamentalmente mediante filtrado glomerular; por tanto, se recomienda precaución al usarla en individuos con enfermedad renal terminal o insuficiencia renal grave.

Se administra de forma subcutánea dos veces al día y en los diferentes ensayos clínicos la disminución de la hemoglobina glucosilada oscila entre 0,8-1,1%, existiendo datos a los tres años de mantenimiento de su eficacia clínica.

Produce secundariamente disminución del peso corporal entre 1,5 y 3 kg a las 30 semanas y de hasta 5,3 kg en prolongaciones a tres años.

Seguridad de exenatida

Sólo se han observado episodios de hipoglucemia severa en pacientes en tratamiento concomitante con otros hipoglucemiantes del tipo sulfonilureas.

Los principales efectos adversos se recogen en la tabla 1.

En relación con la aparición de casos de pancreatitis aguda, la Food and Drug Administration (FDA) reaccionó con un aviso (*warning*). En total, la incidencia de pancreatitis es muy baja y parece estar más relacionada con la patología de base, dado que los pacientes obesos y con diabetes tipo 2 presentan mayor riesgo debido a la mayor prevalencia de coledolitiasis, hipertrigliciridemia y otros factores.

Exenatida se elimina por vía renal mediante filtrado glomerular y su uso está contraindicado con cifras de filtrado inferiores a 30 ml/min. En un reciente aviso de la FDA se advierte del posible riesgo de disminución de la función renal en pacientes bien con lesión renal previa o con factores de riesgo y se recomienda precaución en pacientes con filtrado entre 30 y 50 ml/min.

Se ha descrito la aparición de anticuerpos frente a exenatida en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados, pero sin efectos aparentes sobre su perfil clínico ni el control glucémico.

Tabla 1: Acontecimientos adversos más frecuentes con exenatida

Acontecimientos adversos aparecidos con mayor frecuencia durante el tratamiento (incidencia \geq 5% con exenatida), exceptuando la hipoglucemia^{1*}

	Exenatida 2xd	Placebo 2xd
Náuseas	44%	18%
Vómitos	13%	4%
Diarreas	13%	6%
Sensación de inquietud	9%	4%
Mareos	9%	6%
Cefaleas	9%	6%
Dispepsia	6%	3%

En el período poscomercialización, se han comunicado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con exenatida inyectable²

*En tres ensayos controlados con placebo de 30 semanas de duración.

¹Barnett A. Exenatide. Expert Opin Pharmacother 2007;8:2593-608. ²Byetta® Package Insert, 2007. Amylin Pharmaceuticals Inc.

LIRAGLUTIDA

El segundo análogo del GLP-1 de comercialización reciente se administra en una única dosis al día por vía subcutánea. En su amplio programa de estudios clínicos se han observado disminuciones de la HbA1c en torno al 0,9-1,1% en monoterapia y del 1,0-1,5% en asociación con metformina, sulfonilureas y glitazonas. También induce pérdidas de peso comparables a las previas comentadas con exenatida, apreciándose además mayor pérdida de peso a expensas de la grasa visceral. Sus indicaciones son asimilables a las comentadas con exenatida.

Seguridad de liraglutida

La incidencia de episodios de hipoglucemia es comparable a placebo, siempre que no se use en combinación con sulfonilureas.

Los efectos gastrointestinales, náuseas y vómitos son sus efectos secundarios más frecuentes, aunque en menor frecuencia que para exenatida, disminuyen con el paso del tiempo y provocan una tasa baja de abandonos (2,8% de los pacientes tratados).

La aparición de anticuerpos ha sido del 8,6% en sus estudios clínicos, sin alteraciones en el control glucémico.

Los casos de pancreatitis han sido inferiores al 0,2%, con una incidencia dentro del rango esperado en estudios de dos años de duración.

Finalmente, en estudios con roedores se observó la aparición de tumores del tipo cáncer medular de tiroides o hiperplasia de células C, aunque en el momento actual no se conocen casos descritos en humanos o primates.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1207-17.
- Ampudia-Blasco FJ, Calvo Gómez C, Cos Claramunt X, García Alegría J, Jódar Gimeno E, Mediavilla Bravo JJ, et al.

Liraglutida en el tratamiento de la diabetes tipo 2: recomendaciones para una mejor selección de los pacientes desde una visión multidisciplinar. *Av Diabetol* 2010; ahead of print June 30.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (gliptinas) en la diabetes mellitus tipo 2

Joan Barrot de la Puente

Médico de Familia. CAP de Salt (Girona).

Grupo redGDPS

Entre los nuevos tratamientos para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), han sido aprobados recientemente los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4), la enzima que regula la bioactividad de las hormonas endógenas del sistema incretina, que aportan unas ventajas interesantes.

Las hormonas incretinas, principalmente el GLP-1 (péptido similar al glucagón) y el GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), que se secretan por las células intestinales en respuesta a la comida, incrementan la secreción de insulina y frenan la del glucagón de la células alfa pancreáticas, además de retrasar el vaciado gástrico y producir sensación de saciedad. La secreción se produce rápidamente y de manera transitoria, pues el GLP-1 tiene una semivida muy corta (< 2 minutos) debido a la degradación del NH₂-terminal por la enzima dipeptidil peptidasa 4, provocando su inactivación. Los IDPP-4 previenen la degradación de la incretina y conducen a la potenciación de la acción de dichas hormonas, favoreciendo un descenso de la glucemia, con escasa potencialidad hipoglucémica, al ser su función básicamente dependiente de glucosa, y tienen efectos tróficos sobre la célula beta pancreática (figura 1).

La eficacia y la seguridad de los diferentes IDPP-4 no se han comparado directamente en ensayos *head-to-head*. Las comparaciones indirectas sugieren que estas drogas proporcionan mejoras similares en niveles de HbA_{1c} cuando están combinadas con metformina, sulfonilurea (SU) o una glitazona. Los pacientes en ensayos clínicos tenían una DM2 de 3 a 7 años de evolución, un control metabólico entre 7-9% HbA_{1c} y una edad media de 50-60 años. En pacientes mayores (\geq 65 años de edad) también mejoran el control glucémico, son bien tolerados y tienen una incidencia baja de acontecimientos adversos gastrointestinales y de ninguna hipoglucemia.

Presentan una buena tolerancia con pocos efectos adversos, no se asocian a un incremento del riesgo de hipoglucemia respecto a placebo, pero este riesgo se incrementa al combinarlo con una SU. Mantienen un control neutro al incremento de

peso, con un perfil favorable respecto a las SU y las glitazonas, pero no respecto a la metformina.

Los diferentes ensayos clínicos realizados con los diferentes IDPP-4 presentan una reducción de HbA_{1c} de 0,4-1%. Recientemente un metaanálisis ha demostrado que todos los fármacos no insulínicos agregados a la terapia máxima de metformina en pacientes con mal control metabólico consiguieron unas reducciones similares de HbA_{1c} (0,64-0,97%), pero presentan diferencias significativas en sus asociaciones con el aumento del peso y el riesgo de hipoglucemia. El uso de glitazonas, SU y glinidas fue asociado a aumento del peso (1,7-2,08 kg), mientras que los análogos del GLP-1 y los IDPP-4 se asociaron a pérdida del peso o a ningún cambio del peso. Las SU y las glinidas fueron asociadas a índices más altos del hipoglucemia.

Actualmente disponemos de diferentes IDPP-4: la sitagliptina, la vildagliptina y la reciente comercialización de la saxagliptina. Hay otros fármacos en desarrollo bajo revisión reguladora (tabla 1).

No hay datos a largo plazo sobre los efectos de los IDPP-4 en complicaciones y mortalidad relacionadas con la DM. Los ensayos clínicos son generalmente a corto plazo (12-52 semanas) y medidos en reducciones de HbA_{1c}. Su impacto a largo plazo en acontecimientos cardiovasculares es desconocido en el presente. Actualmente los comités de seguridad exigen que, durante el desarrollo de la fase 2/3, todos los fármacos reanalicen sus datos usando eventos adversos mayores cardiovasculares.

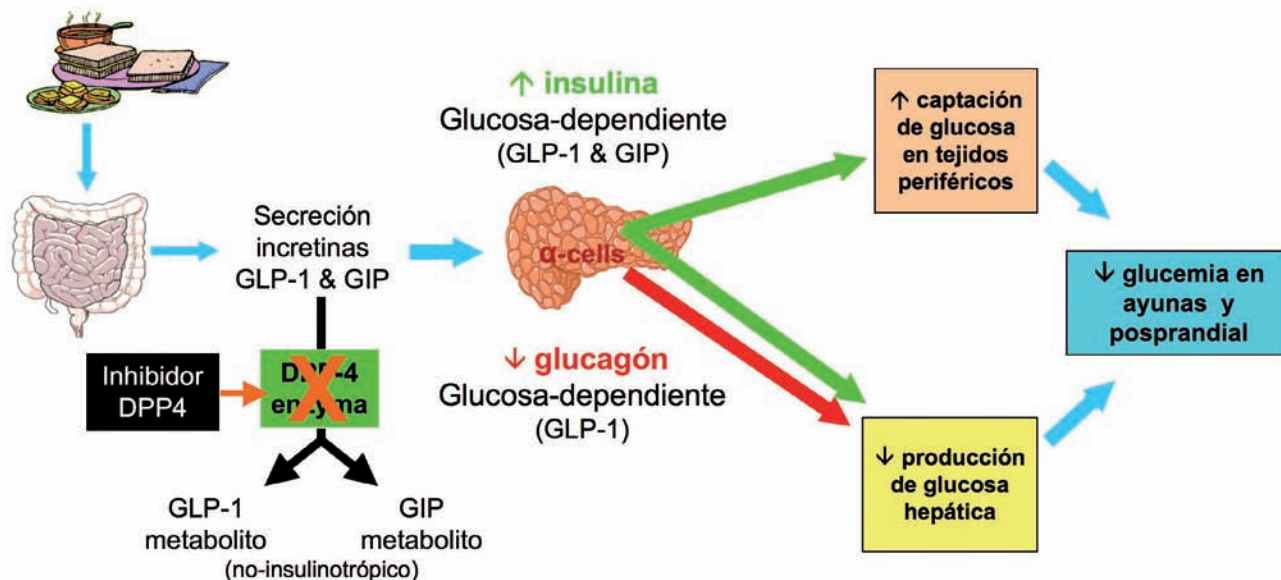
PUNTOS CLAVE

- El mecanismo incretina está alterado en los pacientes con DM2.
- Los IDPP-4 son eficaces en monoterapia y terapia combinada.
- Tienen efecto neutro en el peso.
- El perfil de seguridad y tolerabilidad es similar a los comparadores.

Figura 1

Mecanismo de acción

IDPP-4 ↑ la concentración de incretinas por inhibición de la enzima DPP-4



Las hormonas incretinas GLP-1 y GIP son secretadas por el intestino, y su nivel ↑ en respuesta a la comida

Deacon, et al. Diabetes 1995.

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido 1 similar al glucagón; GIP: polipéptido insulínico dependiente de glucosa.

Tabla 1. Diversos tipos de IDPP-4

	Dosis	Insuficiencia renal	Indicaciones
Sitagliptina	100 mg/24 h	80% InhDDP-4 a las 24 h 80% eliminación por orina FG 30-50 ml/min 50 mg FG < 30 ml/min 25 mg	Monoterapia + MET o SU o glitazonas + MET + SU + Insulina
Vildagliptina	50 mg/12 h + MET 50 mg/24 h + SU	60% InhDDP-4 a las 24 h 85% metabolismo hepático FG > 50 ml/min	+ MET o SU o glitazonas
Saxagliptina	5 mg/24 h	55% InhDDP-4 a las 24 h Eliminación renal y hepática FG > 50 ml/min	+ MET o SU o glitazonas

MET: metformina; SU: sulfonilureas; InhDDP-4: inhibición selectiva del DPP-4; FG: filtrado glomerular.

Tabla 2: Indicaciones aprobadas de las terapias basadas en incretinas (EMA)

	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Liraglutida	Exenatida
Método de administración	1 x día, p.o.	2 x día, p.o. 1 x día (añadido a SU)	1 x día, p.o.	1 x día, s.c. Incremento progresivo de dosis	2 x día, s.c. Incremento progresivo de dosis
Monoterapia	Sí*	No	No	No	No
Añadir a Met	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Añadir a SU	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Añadir a Glit	Sí	Sí	Sí	No	No
Triple terapia con Met + SU	Sí	No	No	Sí	Sí
Triple terapia con Met + Glit	Sí	No	No	Sí	No
Añadir a insulina	Sí	No	No	No	No

EMA: European Medicines Agency; Met: metformina; p.o.: oral; SU: sulfonilurea; Glit: glitazonas; s.c.: subcutánea.

*Contraindicación o intolerancia a metformina.

Referencias: EU SPCs Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Liraglutida, Exenatida. Marzo 2010.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Drucker DJ, Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696-705.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298(2):194-206.
- Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) para la diabetes mellitus tipo 2 (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.
- Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-8.

Seguridad de las insulinas

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de Familia. Centro de Salud Zumaia (Guipúzcoa)-Osakidetza
redGDPS

Los resultados de numerosos estudios y metaanálisis indican que algunos cánceres se desarrollan más comúnmente en pacientes con diabetes y predominantemente en los de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mientras que el cáncer de próstata ocurre menos a menudo en los varones con DM2¹⁻³. El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o mayor para los cánceres de hígado, páncreas y endometrio, y es menor (1,2-1,5 veces) para los cánceres de colon y recto, mama y vejiga. Otros cánceres (por ejemplo, el de pulmón) no parecen estar asociados con un mayor riesgo en la DM2 y la evidencia de otros (riñón, linfoma no Hodgkin) no es concluyente. Pocos estudios se han realizado en la diabetes mellitus tipo 1.

La posibilidad de que las terapias hipoglucemiantes jueguen un papel en la relación entre diabetes y cáncer ha ido ganando peso a raíz de los diferentes estudios presentados recientemente. Diversos estudios observacionales sugieren un efecto protector sobre la incidencia de cánceres en los pacientes con DM2 que toman metformina⁴⁻⁷ y glitazona⁸, pero por otro lado hay un potencial aumento del riesgo de cáncer asociado con la insulina exógena^{5,7,9-11}, los análogos de la insulina¹²⁻¹³ y las sulfonilureas^{5,7,11}.

Se sabe que la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los elevados niveles del factor de crecimiento insulínico tipo I promocionan el crecimiento de las células tumorales. Muchos cánceres presentan respuestas mitogénicas a la insulina y diversas líneas celulares tumorales presentan receptores de insulina. Parece plausible que altos niveles de insulina endógena o el tratamiento insulínico tengan un efecto adverso sobre la enfermedad tumoral más que un efecto protector¹⁴, frente a la idea de que el tratamiento insulínico a través de la corrección de la hiperglucemia pudiera tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad neoplásica¹⁵.

Las alteraciones de la molécula de las nuevas insulinas biotecnológicas (análogos de insulina) confieren a éstas 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 seis a ocho veces de la afinidad por el receptor de la insulina glargina comparada con la humana. Se ha observado también que la insulina glargina es parcialmente degradada en el punto de inyección y en el suero, y que es menos mutagénica *in vivo* que *in vitro*. Estudios en roedores demostraron una incidencia no superior de tumores de mama con insulina glargina que con insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH)¹⁶.

A raíz del estudio de Hemkens et al.¹², han sido publicados diferentes estudios en la revista *Diabetologia* referentes a la posible asociación entre el uso de insulina glargina y el desarrollo de cáncer^{5,17-18} (tabla 1¹⁹).

En el estudio realizado en Alemania¹², el más largo de ellos, se encuentra una asociación entre un mayor riesgo de cáncer y altas dosis de todo tipo de insulinas. En el estudio por dosis aparece un mayor riesgo de la insulina glargina respecto a la humana. Sin embargo, no se dispone de información sobre los tipos de cáncer estudiados.

En los estudios escocés y sueco^{17,18} se observaron asociaciones entre el diagnóstico de cáncer de mama y el uso de insulina glargina en monoterapia. Sin embargo, el grupo de pacientes que utiliza este análogo de insulina junto a 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 las dosis de insulina.

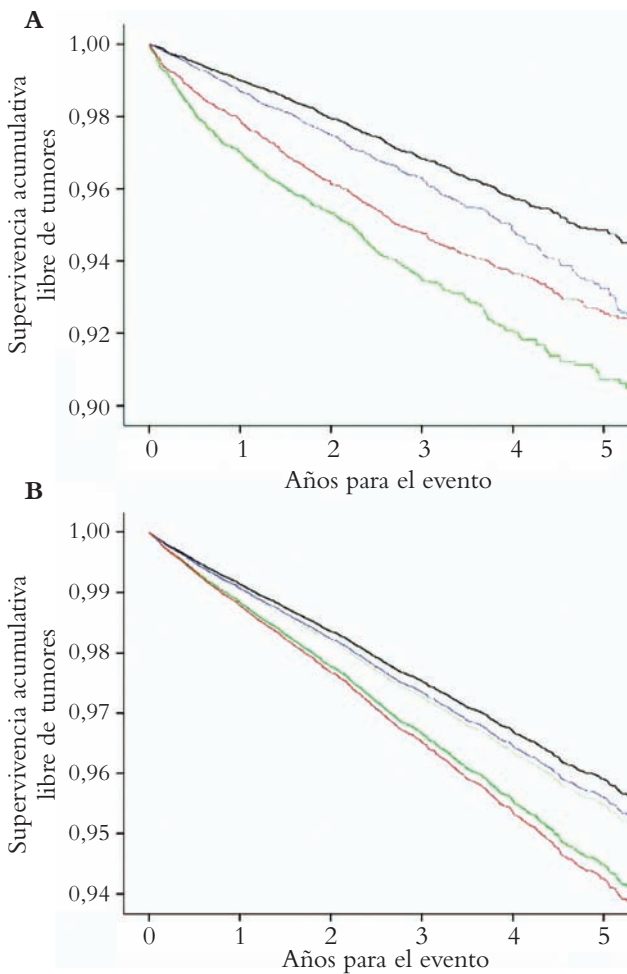
En el estudio llevado a cabo en el Reino Unido⁵, no hubo diferencia de riesgo de cáncer para los pacientes con insulina glargina sola comparados con insulina humana. Sí hubo un aumento del riesgo de los usuarios de tratamientos con insulina o sulfonilureas frente al posible efecto protector de los pacientes que tomaban metformina (figura 1).

Tabla 1: Estudios de riesgo de cáncer para insulina glargina

	Cualquier cáncer HR (IC: 95%)	Cáncer de mama HR (IC: 95%)
Hemkems, et al. ¹²	1,18 (1,08-1,28)*	No valorado
Currie, et al. ⁵	0,81 (0,59-1,11) ^a 1,14 (0,84-1,52) ^b	0,86 (0,42-1,75) ^c
Colhoun, et al. ¹⁷ (cohorte insulina)	0,87 (0,63-1,21) ^d	1,47 (0,59-3,64) ^d
Jonasson, et al. ¹⁸	1,06 (0,90-1,25) ^d	1,97 (1,30-3,00) ^d

Grupo comparador: *insulina humana sola; ^ainsulina humana retardada; ^binsulina humana bifásica; ^ctodas las insulinas; ^dinsulina no-glargina.
HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

Figura 1: Tasa de progresión de tumores sólidos en personas con diabetes que reciben diferentes tratamientos hipoglucemiantes (metformina en monoterapia [línea negra]; sulfonilurea en monoterapia [línea verde]; terapia con insulina [línea roja]; y un grupo sin exposición al tratamiento [línea gris]). a: (curva Kaplan-Meier) no ajustada. b: ajustada por factores de confusión (edad, sexo, tabaco y cáncer previo) usando el modelo de riesgo proporcional de Cox



Los estudios presentan problemas metodológicos, que incluían sesgos de selección, diferente opción en el tratamiento comparador e información incompleta sobre los factores de riesgo, pues no controlaban por los factores más conocidos que influyen en el cáncer de mama. Para algunos autores no existen evidencias adecuadas respecto a esta asociación, además del alarmismo que ha generado en la población y en la práctica médica²⁰.

Posteriormente, un estudio combinado de ensayos clínicos aleatorizados (ECA)²¹ con insulina glargina no ha encontrado un aumento de la incidencia de cáncer, incluido el de mama, respecto al grupo comparador (en su mayoría NPH); riesgo relativo (RR): 0,90 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,60-1,36).

El estudio de Rosenstock et al.²² es un estudio de cinco años, aleatorizado y abierto sobre la progresión de la retinopatía diabética comparando insulina glargina con la humana. Un análisis *post hoc* de desarrollo de tumores no mostró aumento de riesgo en los pacientes tratados con glargina; RR: 0,9 (IC 95%: 0,64-1,26).

Sobre el otro análogo retardado de la insulina, detemir, se ha publicado también un metaanálisis²³ en el que es mayor el riesgo en los estudios de NPH comparativamente con detemir: *odds ratio* (OR): 2,48 (IC 95%: 1,01-2,89) 16 estudios, siendo similar entre glargina y detemir: OR: 1,47 (IC 95%: 0,58-4,06) cinco estudios.

Recientemente un estudio observacional¹³ de casos control anidado en DM2 con un seguimiento medio de más de seis años ha mostrado una mayor dosis media diaria de insulina glargina entre los casos de cáncer (0,24 IU/kg/día) que en los controles (0,16 IU/kg/día; p = 0,036). La incidencia de cáncer está asociada a partir de 0,3 UI/kg/día (OR: 5,43; IC: 2,18-13,53), tras ajuste por índice de comorbilidad de Charlson, otros tipos e insulina y metformina.

Dos estudios observacionales^{7,24} canadienses publicados en los últimos meses hablan del aumento de riesgo de cáncer en una cohorte de pacientes con DM2 iniciados recientemente en tratamiento con metformina o sulfonilureas y con un seguimiento medio de 5,4 años. El uso de insulina se asoció con OR: 2,22, 3,33 y 6,40, en función de la dispensación de insulina en < 3, 3 a 11 o > 11 dispensaciones/año, comparado con los pacientes que no tomaban insulina. Los usuarios de metformina tuvieron una *hazard ratio* (HR) de 0,80 (IC 95%: 0,65-0,98), comparados con los usuarios de sulfonilureas en monoterapia⁷. El otro estudio²⁴ muestra un aumento de la mortalidad por todas las causas y de la mortalidad cardiovascular (HR: 2,32 [1,96-2,73]) entre los usuarios de insulina, que es gradual por aumento de dosis, con análisis de tendencias positivos para ambas mortalidades a pesar de la estratificación por múltiples variables.

A la vista de los estudios realizados hasta la fecha, la mayoría cortos, con pocos casos de cáncer, con sesgos de selección y con cambio de los grupos de tratamiento en el tiempo y teniendo en cuenta que no es ético el planteamiento de un ECA entre varios tratamientos con insulinas análogas o humanas cuyo objetivo fuera ver el impacto en el riesgo de la morbi-mortalidad por cáncer en los diferentes grupos, se plantean sugerencias para futuros estudios²⁵.

En conclusión, a la vista de los estudios epidemiológicos realizados, no existe suficiente evidencia para confirmar o refutar el efecto carcinógeno de la insulina en general y de las distintas insulinas análogas en los distintos tipos específicos de cánceres.

Diferentes documentos de consenso entre sociedades^{1,26} y agencias de medicamentos (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [AEMS], Agencia Europea de Medicamentos, Food and Drug Administration)²⁷⁻²⁹ muestran la inconsistencia de los estudios y que la asociación entre cáncer e insulina glargina es tenue, que son necesarios nuevos estudios para su esclarecimiento y que en la actualidad, hasta que se disponga de nuevas evidencias, no debieran cambiarse nuestras elecciones en cuanto al tratamiento insulínico y el mantenimiento de pautas ya realizadas con insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente, como medida de precaución, a exclusivo criterio médico.

PUNTOS CLAVE

- La DM2 está asociada con un riesgo aumentado de varios cánceres (hígado, páncreas, endometrio, colon y recto, mama y vejiga).
- Entre los posibles mecanismos de asociación entre diabetes y cáncer es más plausible la hipótesis de la hiperinsulinemia frente a la hiperglucemia.
- Aun siendo limitada, los estudios sugieren que la insulina exógena está relacionada con un aumento del riesgo de cáncer.
- Son necesarios nuevos estudios para valorar si la insulina glargina y, en menor medida, otros análogos están asociados a un mayor riesgo de cáncer específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
3. Renehan AG, Smith S, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010;375:2201-2.
4. 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.
5. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
6. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
7. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.
8. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, et al. Thiazolidinediones and risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol* 2007;25:1476-81.
9. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044-50.
10. Chung YW, Han DS, Park KH, Eun CS, Yoo KS, Park CK. Insulin therapy and colorectal adenoma risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in Korea. *Dis Colon Rectum* 2008;51:593-7.
11. Bowker S, Majumdar S, Veugelers P, Johnson J. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.

12. 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.
13. Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, Lamanna C, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:1997-2003.
14. Johnson JA, Pollak M. Insulin, glucose and the increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:2086-8.
15. Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers? *JAMA* 2010;303:446-7.
16. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
17. 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;52:1755-65.
18. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
19. Tilstone C, ed. Insulin glargine: studies of possible cancer link. MHRA. Drug Safety Update 2009;3(2):3-4.
20. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009;374:511-3.
21. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-506.
22. 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.
23. Dejgaard A, Lynggaard H, Råstam J, Krogsgaard Thomsen M. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a meta-analysis. *Diabetologia* 2009;52:2507-12.
24. Gamble JM, Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. Insulin use and increased risk of mortality in type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:47-53.
25. Hernández-Díaz S, Adami HO. Diabetes therapy and cancer risk: causal effects and other plausible explanations. *Diabetologia* 2010;53:802-8.
26. Edwards KL, Riche DM, Stroup JS, Goldman-Levine JD, Padiyara RS, Cross LB, et al. Insulin glargine and cancer risk: an opinion statement of the endocrine and metabolism practice and research network of the american college of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy* 2010;30(9): 955-65.
27. Agencia Española del Medicamento. Alertas de seguridad. Nota informativa 2009/09 (actualizada el 1 septiembre de 2009).
28. European Medicines Agency. Doc Ref. EMEA/408474/2009. Londres, 29 de junio de 2009.
29. FDA. Early Communication About safety of Lantus (insulin glargine). 7/1/2009.