

Diabetes mellitus y cáncer: una visión global

López de la Torre Casares M

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fallecerán por enfermedades cardiovasculares o por cáncer, en parte porque son las causas de morbimortalidad y gasto sanitario más importantes en la población general de los países occidentales y en parte porque padecer diabetes mellitus añade mayor riesgo para ciertos tipos de cánceres. El exceso de riesgo comparado con los individuos no diabéticos llega al 30% para el cáncer de colon, el 50% para el pancreático y el 20% para el cáncer de mama en la postmenopausia¹; como excepción, el carcinoma de próstata es menos frecuente². La mayor parte afectará a diabéticos tipo 2, por ser un tipo de diabetes más prevalente que el tipo 1, ocurrir en personas de más edad y asociarse con obesidad, que también favorece el desarrollo de cáncer (Figura 1).

Las mayores perspectivas de vida actuales permiten la aparición de procesos cancerígenos en pacientes que antiguamente fallecían más jóvenes por otros motivos, a lo que se suma la implantación de procedimientos de diagnóstico precoz más eficaces.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RELACIÓN ENTRE DIABETES Y CÁNCER

Aunque los estudios epidemiológicos hacen pensar que la diabetes mellitus se asocia al desarrollo de ciertos tipos de tumores, es difícil establecer una relación causa-efecto por la influencia de otros muchos factores. Entre los mecanismos propuestos para enlazar la diabetes con el cáncer destaca el hiperinsulinismo, a través de la actividad insulínica sobre los receptores celulares.

La estimulación de los receptores relacionados con la insulina por sus ligandos modula procesos relacionados con la supervivencia celular; en el caso concreto de la insulina regulando la captación y disponibilidad tisular de los nutrientes, y en el caso de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) induciendo proliferación celular y reduciendo la apoptosis. Se puede decir, por tanto, que la

insulina es una hormona metabólica, y el IGF-1 (principal representante de los IGF) es una hormona mitogénica.

Las acciones de la insulina y de los IGF son mediadas por receptores de superficie celular (Figura 2), que representan un grupo heterogéneo de moléculas emparentadas, al que pertenecen los receptores para la insulina (IR), con dos isoformas (IR-A e IR-B), y los receptores para el IGF-1 (IGF-1R). La estimulación de cada receptor tiene una respuesta diferente, de forma que unos receptores desencadenan acciones predominantemente metabólicas (IR-B), otros intermedias

Figura 1. INTERACCIONES DE LA OBESIDAD, DIABETES Y CÁNCER

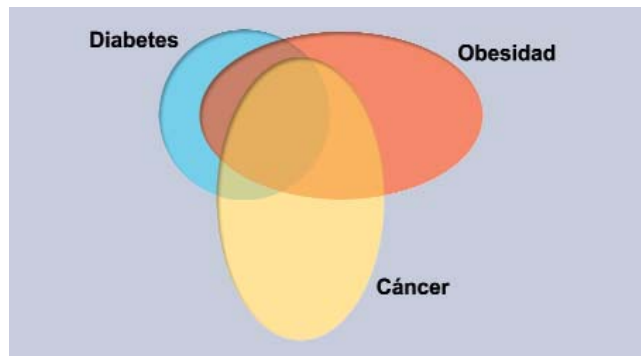
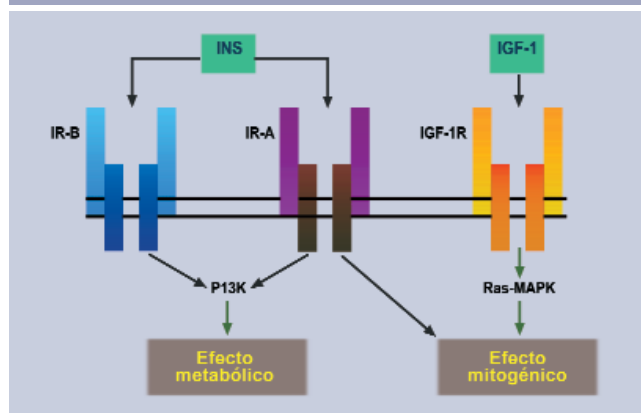


Figura 2. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA INSULINA E IGF-1



metabólico-mitogénicas (IR-A) y otros predominantemente mitogénicas (IGF1R)³.

La insulina humana estimula IR-A e IR-B, y a concentraciones muy elevadas puede estimular también IGF-1R, lo que explica que la insulina pueda añadir en ciertas circunstancias efectos mitogénicos a los suyos típicamente metabólicos.

La acción tisular ejercida por la insulina o el IGF-1 depende tanto de sus concentraciones como del tipo y cantidad de receptores presentes en el tejido, de la dinámica de la reacción ligando-receptor y de la respuesta post-receptor. Cuando los receptores IR e IGF-1R son activados por insulina o IGF-1 se produce una oleada de reacciones en cadena en el post-receptor, entre las que destacan la activación de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) como mediadora de acciones metabólicas, y de la proteína-quinasa activada por el mitógeno Ras (Ras-MAPK) como mediadora de acciones mitogénicas (**Figura 2**).

Aunque no se conocen en detalle las características de las señales postreceptor activadas, el conocimiento de estas rutas abrirá el camino a nuevas estrategias terapéuticas oncológicas basadas en su modulación. Mecanismos de este tipo pueden explicar el efecto protector de la metformina sobre la mitogenicidad encontrado en líneas celulares y modelos animales, por el que se la empieza a considerar en el tratamiento de ciertos tipos de cánceres, incluso en población no diabética⁴.

ESTUDIOS IN VITRO

Con el fin de mejorar la farmacocinética de la insulina la ingeniería genética ha conseguido análogos de la insulina modificando su estructura molecular. En estudios *in vitro* los análogos utilizados en la clínica tienen afinidades similares por IR, a excepción de la insulina detemir, que muestra una menor afinidad, una más rápida disociación del receptor y una menor potencia metabólica⁵.

La afinidad por el IGF-1R y su capacidad mitogénica son mayores para la insulina glargina en ciertas variedades de células tumorales. Esta insulina es parcialmente convertida en dos metabolitos principales (M1 y M2), que comparten con ella una similar unión a IR, pero menor capacidad de activar IGF1R y menor mitogenicidad *in vitro*⁶, lo que puede dificultar la interpretación del efecto biológico final de una determinada dosis administrada de

insulina glargina. Otros investigadores han estudiado cultivos celulares de cáncer de mama MCF7 sometidos a sueros de pacientes diabéticos tipo 1 tratados con insulina y han encontrado una mayor capacidad mitogénica de la glargina comparada con insulina humana y con insulina detemir⁷.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

Los estudios poblacionales sugieren una relación positiva del riesgo de cáncer con los fármacos que aumentan la insulina (sulfonilureas, insulina), comparados con el de fármacos que la disminuyen (metformina); la combinación con metformina anula casi completamente dicho exceso de riesgo. Los índices de mortalidad por cáncer son también mayores en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 expuestos a sulfonilureas e insulina exógena que en los tratados con metformina⁸.

La relación que pueda existir entre el uso terapéutico de insulina y sus análogos y el desarrollo de cáncer es difícil de establecer, por cuanto interfieren muchos factores en su interpretación: el hiperinsulinismo es característico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la insulina es prescrita más frecuentemente en pacientes diabéticos tipo 2 de mayor duración, más evolucionados y de mayor edad, y se administra a mayor dosis en los individuos más obesos, con mayor insulín-resistencia y que sufren más comorbilidades.

Los estudios observacionales ayudan a plantear hipótesis de trabajo, pero no tienen la potencia suficiente como para establecer un nexo de causalidad.

En un seguimiento medio de 5,4 años de pacientes diabéticos tipo 2 que iniciaron tratamiento con metformina o sulfonilureas, Bowker y cols⁸ encontraron un riesgo de mortalidad ajustada por edad, sexo, enfermedades crónicas y uso de insulina mayor para los que usaban mayor número de prescripciones de insulina comparados con los que nunca la habían usado (HR 2,22 si usaron menos de 3 prescripciones, HR 3,33 si entre 3 y 11 prescripciones y HR 6,4 si más de 11 prescripciones). En este mismo trabajo se observó menor mortalidad (HR 0,8) cuando se usaba metformina en monoterapia.

Los resultados de un estudio retrospectivo alemán⁹ que incluía 127.031 diabéticos sin enfermedad maligna expuestos a insulina humana, aspart, lispro o glargina,

seguidos durante un promedio de 1,63 años, encontraron una relación dosis-dependiente de la glargina con el riesgo de cáncer, comparada con la insulina humana, cuando se ajustaban sus datos por la dosis de insulina (HR 1,59 para una dosis superior a 40 U/día). La interpretación de estos resultados levantó una gran polémica¹⁰ porque la duración del estudio era corta, no se valoraban covariantes importantes, como el tipo de diabetes, la duración de la misma, el grado de control glucémico, el índice de masa corporal (IMC) y los diferentes regímenes de insulina utilizados, razones que obligaron a buscar datos en otros registros antes de publicar los de éste.

Un estudio sueco¹¹ encontró un aumento de incidencia de carcinoma de mama en pacientes que usaban glargina sola comparada con la de quienes usaban otros tipos de insulina diferentes a la glargina, ajustada para variables como edad, tabaquismo, IMC, edad de aparición de la diabetes, edad del primer hijo, enfermedad cardiovascular y uso de estrógenos (RR 1,97). Otro estudio escocés¹² encontró mayor incidencia de cáncer en pacientes que usaban insulina glargina sola comparada con la de los que usaban otras insulinas solas (HR 1,55) y halló relación con carcinoma de mama (HR 3.39). Quienes usaban insulina glargina asociada a otras insulinas tenían en cambio una ligera menor incidencia de cáncer (HR 0.81). Un tercer estudio del Reino Unido concluyó que los pacientes tratados con insulina o secretagogos tenían mayor posibilidad de desarrollar cánceres sólidos que quienes lo estaban con metformina, pero el uso de análogos de insulina no se asociaba con aumento del riesgo de cáncer comparado con el de la insulina humana¹³.

A la vista de estos estudios Rosenstock y cols revisaron los resultados de un estudio que inicialmente había sido diseñado para estudiar las complicaciones oculares de la diabetes y no encontraron relación con el desarrollo de cáncer¹⁴.

Home y cols revisaron la base de datos de farmacovigilancia de Sanofi-Aventis y recogieron los 31 ensayos clínicos aleatorizados, la mayoría de corta duración (6 meses) y sólo uno de ellos superior al año. Aunque estos estudios no habían sido diseñados para evaluar el riesgo de cáncer, no identificaron relación entre glargina y cáncer cuando la compararon con la NPH y otros tratamientos en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2¹⁵.

Novo-Nordisk hizo lo propio con los ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparaban insulina

detemir con insulinas NPH o glargina en pacientes con diabetes tipo 1 y 2¹⁶. Encontraron un perfil de riesgo de cáncer menor para la insulina detemir que para la NPH, y similar entre la detemir y la glargina. En este caso los estudios tampoco eran lo suficientemente amplios en número y duración como para extraer conclusiones definitivas, y tampoco habían sido diseñados para conocer la incidencia de cáncer.

Un estudio de casos-controles¹⁷ más reciente incluyó una cohorte de 1.340 diabéticos tratados con insulina y sin cáncer previo, seguidos durante un periodo más largo de tiempo (75,9 meses). Determinó que los casos encontrados recibieron mayor dosis diaria media de insulina que los controles y que la incidencia de cáncer se asociaba con una dosis de glargina superior a 0,3 UI/Kg/día, después de los ajustes por comorbilidades, administración de otras insulinas y de metformina, lo que no ocurría para insulina humana u otros análogos de insulina (lispro, aspart, detemir).

COMENTARIOS

Se han venido sugiriendo otros mecanismos fisiopatológicos que expliquen la relación entre la diabetes y el cáncer, como la hiperglucemia y los fenómenos inflamatorios, con menor apoyo experimental y epidemiológico. En este sentido el estudio de Yang y cols¹⁸ encontró una incidencia mayor de cáncer en 971 pacientes que no usaban insulina, comparada con la de 973 que sí la usaban y hallaron una asociación entre HbA1c y el riesgo de cáncer.

Para resolver las hipótesis generadas por este conjunto de estudios observacionales necesitamos estudios clínicos prospectivos, controlados y aleatorizados, con suficiente número de pacientes, seguidos un largo periodo de tiempo, que reúnan grupos de pacientes homogéneos y que sean diseñados específicamente para estudiar estos aspectos. En ellos se deben controlar factores como la obesidad, periodo de duración de la diabetes, tipo de medicaciones utilizadas y asociación con otras medicaciones, y tener en consideración la aparición de nuevos tumores y el desarrollo de los existentes a lo largo del estudio. Su complejidad salta a la vista. Como parece improbable disponer en breve de los resultados de este tipo de ensayos, el clínico debe seguir el desarrollo de los estudios epidemiológicos, observacionales y de casos-controles con metodología suficientemente

consistente que vayan apareciendo, y su valoración por las agencias reguladoras oficiales.

Tanto la EMA (Agencia Europea del Medicamento) como la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) consideran que la información disponible en el momento actual sobre este riesgo potencial es insuficiente como para adoptar medidas reguladoras o recomendar un cambio de tratamiento de los pacientes que utilizan insulina glargina, salvo que se juzgue conveniente, como medida de precaución, a exclusivo criterio médico¹⁹. Las sociedades científicas recomiendan a cada profesional personalizar los casos en función de las características particulares que la situación pueda condicionar (SEEN 2009, SED 2009). En esta misma línea, el consenso al que han llegado recientemente la American Diabetes Association y la

American Cancer Society²⁰ asume que el riesgo de cáncer no debería ser un factor mayor a la hora de elegir entre los tratamientos disponibles para la diabetes en el paciente habitual, aunque para pacientes seleccionados con riesgo muy elevado de cáncer (o para recurrencia de tipos específicos de cáncer) estas cuestiones puedan requerir una más cuidadosa consideración.

En definitiva, el cáncer es una patología importante para el paciente diabético, especialmente prevalente en la diabetes mellitus tipo 2 asociada con obesidad. En los últimos tiempos se han abierto nuevas líneas de investigación que llevarán a conocer las características y desarrollo de los diferentes tipos de cáncer en la diabetes, la mejor manera de prevenirlos y tratarlos, y la influencia que puedan tener los tratamientos actuales y futuros utilizados en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Ehninger G, Schmidt AH. Putting Insulin Glargine and Malignancies into Perspective. *The Oncologist* 2009;14:1169-74.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *End Rel Cancer* 2009;16:1103-23.
- Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, Pandini G, Le Moli R, Squatrito S, Vigneri R. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. *Diabetologia* 2010;53:1743-53.
- Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
- Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
- Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, Tennagels N. In Vitro Metabolic and Mitogenic Signaling of Insulin Glargine and Its metabolites. *PLoS ONE* 2010;5:e9540. www.plosone.org
- Mayer D, Chantelau E. Treatment with insulin glargine (Lantus®) increases the proliferative potency of the serum of patients with type-1 diabetes: a pilot study on MCF-7 breast cancer cells. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2010:1-6.
- Bowker S, Yasui Y, Veugelers P, Johnson J. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53:1631-7.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
- Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: An unwarranted alarm. *Lancet* 2009;374:511-3.
- 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.
- 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; Erratum *Diabetologia* 52:2469.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
- Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, 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.
- Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-506.
- 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.
- Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; Jun 14. [Epub ahead of print]
- Yang X, Ko GT, So Y, et al. Associations of Hyperglycemia and Insulin Usage With the Risk of Cancer in Type 2 Diabetes: The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Cols* 2010;59:1254-60.
- AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. En www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-09_glargina-act.pdf. Último acceso 6 marzo 2010.
- 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.