

Relación diabetes y cáncer. Retinopatía

Joan Barrot de la Puente

Médico de familia. Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona). RedGDPS

RETINOPATÍA DIABÉTICA

La retinopatía diabética (RD), incluida la maculopatía diabética, es una complicación microvascular de la diabetes y la principal causa de discapacidad visual y pérdida de días de trabajo en adultos de mediana edad en los países desarrollados. La incidencia de ceguera entre los pacientes diabéticos ha sido estimada en más de 20 por 100.000 personas/año. Las cifras de prevalencia varían en los diferentes estudios debido a discrepancias en los criterios diagnósticos, el grado de control metabólico, la presión arterial y los niveles de lípidos.

Barbara E. K. Klein (Universidad de Wisconsin, School of Medicine and Public Health)

Se referenció el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), estudio que se inició en 1979, con un seguimiento poblacional cada cinco años, con el propósito de describir la frecuencia y la incidencia de las complicaciones asociadas a la DM (complicaciones oculares como la RD, pérdida de visión, nefropatía diabética y amputaciones) e identificar los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de dichas complicaciones.

La prevalencia de la RD varía desde el 28,8 % en personas con diagnóstico de DM de menos de cinco años de evolución, hasta el 77,8 % en personas con más de 15 años desde el diagnóstico. La RD proliferativa varía, respectivamente, desde el 2 % al 15,5 %. La gravedad de la RD se relaciona con un mayor tiempo de evolución de la DM, edad joven al diagnóstico, hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) elevada, presión arterial sistólica (PAS) elevada, uso de insulina, presencia de proteinuria e índice de masa corporal bajo.

A los 25 años del diagnóstico, la incidencia acumulada de edema macular (EM) fue del 29 %, y el 17 % era EM clí-

nicamente significativo. La incidencia anual de EM fue del 2,3 %, 2,1 %, 2,3 % y 0,9 % en el primer, segundo, tercero y cuarto período de seguimiento del estudio, respectivamente. La incidencia de EM se asoció a sexo masculino, gravedad de la RD, HbA_{1C} elevada, proteinuria, PAS y presión arterial diastólica (PAD) elevadas y hábito fumador. La progresión de RD no proliferativa a RD proliferativa se incrementa, a igualdad de HbA_{1C} , asociada a nefropatía y úlcera en pie diabético. Existe, a su vez, mayor incidencia de amputaciones en pacientes con RD proliferativa frente a aquellos que no presentan RD.

El cribado de RD en pacientes con DM tipo 2 ha demostrado ser una intervención eficaz; sin embargo, la reducción del riesgo varía enormemente según la edad en el momento del diagnóstico y el nivel de control glucémico. Un *screening* anual para los pacientes con DM tipo 2 sin RD previa no está justificado con base en criterios de coste-eficacia y las recomendaciones deben individualizarse. La RD tiene una tasa de progresión lenta. Los resultados en modelos de simulación predicen que la implementación de un intervalo de exploración de dos años para los pacientes con DM tipo 2, sin evidencia de RD, no aumenta el riesgo de pérdida de la visión, de modo que es una estrategia práctica segura y rentable.

El diagnóstico precoz de RD puede «favorecer» la motivación en pacientes para obtener un mejor control metabólico y retardar la progresión de la RD a estadios precoces. Existen, además, tratamientos beneficiosos en dichos estadios.

Tom Gardner (Universidad de Michigan)

Presentó las nuevas terapias para el EM diabético (clinicaltrials.gov): inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular $\pm$ esteroides, láser, activador de plasminógeno, tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), anti-

inflamatorios oftálmicos (bromfenac y nepafenac), fenofibratos e íntegrin-inhibidores ALG-1001.

Los factores de riesgo de EM (Veterans Affairs Diabetes Trials) son la raza (hispanos y afroamericanos), con un riesgo relativo (RR) de 2,3, la gravedad de la RD (moderada frente a grave), con un RR 30, la PAD elevada, con un RR 1,1, y la amputación, con un RR 3.

Se plantean estrategias futuras como cuantificar las interacciones de factores de riesgo múltiples, identificar un perfil de riesgo distintivo para cada paciente y tratar el perfil individual para prevenir las complicaciones.

Renu Kowluru. Nutrición para inhibir la enfermedad microvascular

En la patogénesis de la RD interviene un incremento del estrés oxidativo (vía del poliol, productos finales de la glicación, proteínas quinasas C [PKC], NADPH oxidasa [nicotinamida adenina dinucleotido fosfatada]) que provoca cambios funcionales (alteraciones del flujo sanguíneo, cambios de permeabilidad) y estructurales (engrosamiento de la membrana basal y alteraciones endoteliales), lo que favorece los factores de crecimiento, la oclusión vascular (hipoxia) y el compromiso del sistema de defensa antioxidante. La diabetes incrementa el estrés oxidativo de la retina. La administración de antioxidantes inhibe el mayor estrés oxidativo de la retina y el desarrollo de la histopatología característica de la RD. Los micronutrientes implicados que pueden enlentecer y evitar la progresión de la RD son: vitamina C y E, ácido lipoico, té verde, cúrcuma, nutrientes basados en AREDS (estudio de la enfermedad del ojo relacionada con la edad: vitamina C + E, zinc, betacarotenos). Existen preparados comercializados en Estados Unidos: Nepretin® (un suplemento para el tratamiento de la RD, la nefropatía diabética y otras enfermedades) y Premier® (dismutase superóxido soporte para la retina lesionada). A pesar de que la evidencia sugiere que un aporte dietético o niveles elevados en plasma de vitamina C y E y magnesio protegen la retina, una revisión sistemática (*Ophthalmology* 2010;117:71-8) no ha aclarado los resultados.

Rendimiento del programa de screening en Escocia

Las pruebas de *screening* de la RD son parte fundamental en el cuidado de la diabetes. El programa de seguimiento de la guía escocesa es, desde el año 2006, anual para todos los pacientes de 12 años o mayores. Se realiza una foto centrada de la mácula y supone una cobertura del 85 %.

El programa escocés (R0R4 proliferativa/maculopatía M1M2), con 21.295 pacientes con DM tipo 1 y 169.072 con DM tipo 2, ha realizado al menos una exploración entre 2006 y 2010 (media de tres por persona). La prevalencia de derivar la imagen a la unidad de enfermedad ocular es mayor en la DM tipo 1 que en la DM tipo 2 todos los años, RR 3,5 (intervalo de confianza [IC] 95 %: 3,2-3,8), ajustado por edad y sexo. En cuanto a la duración de la enfermedad, si es menor de 10 años, el RR de la DM tipo 1 respecto a la DM tipo 2 es de 0,7 (0,5-0,9), mientras que en ≥ 10 años el RR es de 1,3 (1,2-1,4), ajustado por edad y sexo (figura 1).

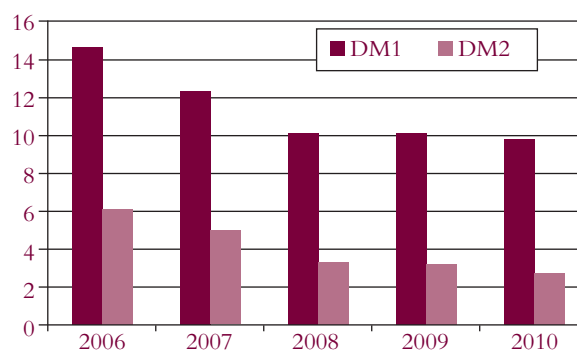
DIABETES Y CÁNCER

En los pacientes con DM tipo 2, el RR de padecer cáncer de hígado, páncreas y endometrio es igual o mayor a dos, es menor para otros como el de mama, colorrectal y de vejiga y parece proteger del cáncer de próstata. Esta relación es independiente del índice de masa corporal. La relación no parece ser tan clara en caso de los pacientes con DM tipo 1.

Hay factores de riesgo no modificables comunes entre la DM y el cáncer: la edad, la glucemia, la obesidad, la actividad física, el género, el tabaco, la dieta y el alcohol (*Diabetes Care* 2010;33:1674-85). Los mecanismos que lo explicarían son la hiperinsulinemia (resistencia a la insulina, factor de crecimiento insulínico [IGF-1]), la hiperglucemia y la existencia de un proceso inflamatorio crónico. Hay evidencia suficiente para relacionar la DM y la incidencia del cáncer. Existe una relación similar entre la obesidad y el cáncer.

Cuatro estudios publicados en junio de 2009, en la revista *Diabetologia*, alertaban sobre la posible relación entre la insulina glargina (IG) y el cáncer de mama. Inicialmente se

Figura 1. Prevalencia de derivación en el *screening* de retina



DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

postuló la IG como responsable de dicha asociación, debido a su mayor afinidad a los receptores de IGF-1 presente en determinados cánceres humanos. Posteriores estudios epidemiológicos mostraron una relación dependiente de la dosis. Estudios posteriores demuestran diferente respuesta en vivo e *in vitro*.

Existe una disparidad de resultados entre los distintos estudios. Un monográfico profundizó en distintos sesgos que tenemos que tener presentes y las limitaciones de diferentes estudios presentados.

Risk for cancer after initiation of insulin glargine versus NPH. A new user comparator drug cohort study

Estudios amplios de pacientes no seleccionados con base de datos del sistema sanitario. Pacientes mayores de 18 años que no habían recibido tratamiento de insulina en 19 meses previos, inicio con IG o insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn). Se valora el incremento de riesgo de cáncer de mama, próstata, colon y otros tipos de cáncer, a excepción del melanoma. Basado en variables pretratamiento: edad, sexo, comorbilidades asociadas, medicación asociada (por ejemplo, hipoglucemiantes, estatinas, nefropatía), uso del sistema sanitario (visitas al médico, hospitalización, *screening*). Se realiza seguimiento durante seis años (de julio de 2004 a diciembre de 2010).

No hay evidencia de que el tratamiento con IG incrementa el riesgo de cáncer en comparación con la insulina NPH. Son limitaciones del estudio: breve duración de seguimiento, estudio no experimental, entre otras.

Insulin glargine and cancer risk. Kaiser Permanente California Cohort Study

Estudio que abarca una población de unos 6,8 millones de pacientes del norte y sur del estado de California, de los cuales 730.837 son diabéticos con un seguimiento des-

de el año 2001 al año 2008. Se incluyen pacientes mayores de 18 años, sin historia de cáncer previo, que han seguido tratamiento con insulina (se obtienen los datos de la auditoría del registro de la historia de hospital, clínicas y farmacias). Objetivo: registrar los casos de cáncer. Cohorte de 27.418 pacientes tratados con IG y 100.757 con insulina NPH desde el inicio y de manera continuada. Seguimiento de pacientes que *a posteriori* han requerido otra insulina: 6.548 con IG y 39.708 con insulina NPH.

El objetivo primario es determinar la prevalencia de cáncer de mama, próstata y colorrectal en pacientes con IG o NPH de inicio y la prevalencia en pacientes como nuevos usuarios de insulinas *a posteriori*. En el caso de pacientes con IG, se determinó la administración en un período de < 2 años o > 2 años. El seguimiento medio de pacientes con IG fue de 2,3 años y de 3,6 años con NPH.

Northern European database study of insulin and cancer risk

Datos epidemiológicos poblacionales de Dinamarca, Finlandia, Noruega, Escocia y Suecia. Corresponde a 1,5 millones de personas/año de exposición a insulina. Seguimiento de unos tres años (determinante negativo). Objetivo primario: determinar el riesgo de cáncer de mama, próstata, colorrectal y secundariamente cáncer combinado, a excepción del melanoma, pero incluidos cánceres hematológicos, en donde comparaban pacientes seguidos con IG en comparación con insulina humana y otras insulinas (tabla 1).

La conclusión determina que no hay diferencias significativas entre la IG y las otras insulinas, ni tampoco con las insulinas prolongadas (detemir).

Con la misma metodología se intentará dar respuesta a las dudas creadas acerca de diferentes fármacos actuales (pioglitazona y su asociación con el cáncer de vejiga, con un RR de 1,16-4,30, pero sin significación estadística en dos

Tabla 1. Datos poblaciones

	Todos los cánceres	Mama	Colorrectal	Próstata
Dinamarca	0,93 (0,79-1,09)	0,95 (0,61-1,47)	0,78 (0,48-1,28)	1,99 (0,96-4,13)
Finlandia	0,90 (0,82-1,00)	1,08 (0,81-1,43)	0,80 (0,59-1,09)	0,89 (0,60-1,31)
Noruega	0,87 (0,68-1,10)	1,33 (1,00-1,73)	0,68 (0,33-1,38)	0,48 (0,12-1,94)
Escocia	0,99 (0,89-1,10)	1,32 (1,00-1,73)	0,97 (0,74-1,27)	1,03 (0,51-2,10)
Suecia	1,03 (0,94-1,03)	1,08 (0,90-1,31)	0,86 (0,76-0,98)	1,08 (0,76-1,53)

estudios, exenatida y liraglutida con su asociación con el cáncer de páncreas).

ORIGIN: Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention

Asignación aleatoria de 12.537 personas de 40 países (edad media, 63,5 años) con factores de riesgo cardiovascular, 82 % DM tipo 2, 12 % intolerantes a la glucosa o glucemia basal alterada y un 6 % de nuevos diagnósticos de DM tipo 2, que siguen una terapia con insulina basal glargina (con un objetivo de glucemia en ayunas ≤ 95 mg/dl) o la atención estándar diabética. La IG tiene un efecto neutro con el cáncer comparada con los cuidados estándares. Seguimiento de 6,2 años.

The International Study of Insulin & Cancer (ISICA). Individual Insulins & Breast Cancer

Estudio de casos y controles, realizado en 92 centros de Francia, Canadá y Reino Unido. Estudio de 39.958 cánceres de mama, de los cuales un 6,2 % son diabéticos (93,8 % DM tipo 2 y 6,2 % DM tipo 1) tratados. El objetivo del estudio es averiguar el riesgo relativo de cáncer de mama asociado al uso de insulinas (glargina, aspart, lispro y humanas) en los pacientes diabéticos.

El uso de insulinas no demuestra un mayor riesgo de cáncer. Tampoco aumentó el riesgo relacionado con diferentes dosis de insulina, tiempo de exposición ni en diferentes estadios de cáncer ni tipo de cáncer de mama.

Resumen de los estudios. RR

Estudio	Cáncer	RR (IC 95 %)	Comentario
New User Comparator Drug Cohort Study	Mama	1,3 (0,2-2,0)	No incremento RR después de inicio de IG frente a NPH
	Próstata	1,2 (0,8-1,8)	
	Colon	1,0 (0,6-1,6)	
	Todos los cánceres	1,1 (0,9-1,2)	
IG frente a NPH			
Kaiser Permanente California Cohort Study	Mama	0,9 (0,7-1,2) IG 0,9 (0,6-1,4) NPH	No incremento RR
	Próstata	0,9 (0,7-1,2) IG 1,0 (0,6-1,6) NPH	
	Colon	0,7 (0,5-1,0) IG 0,9 (0,5-1,5) NPH	
	Todos	0,9 (0,8-1,0) IG 1,0 (0,9-1,4) NPH	
IG frente a NPH			Sin explicación aparente
The International Study of Insulin & Cancer (ISICA). Individual Insulins & Breast Cancer	Glargina	1,04 (0,76-1,44)	No incremento de riesgo, ni en dosis, ni duración, ni tipos de cáncer
	Lispro	1,23 (0,79-1,92)	
	Aspart	0,95 (0,65-1,40)	
	Humana	0,81 (0,55-1,20)	
	Todas	0,93 (0,61-1,42)	
ORIGIN: Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention	Cualquier cáncer	1,00 (0,88-1,13)	Glargina efecto neutro con el cáncer
	Muerte por cáncer	0,94 (0,77-1,15)	
	Pulmón	1,21 (0,87-1,67)	
	Colon	1,09 (0,79-1,51)	
	Mama	1,01 (0,60-1,71)	
	Próstata	0,94 (0,70-1,26)	
	Melanoma	0,88 (0,44-1,75)	
	Otros	0,95 (0,80-1,14)	
IG frente a cuidado estándar			

IC: intervalo de confianza; IG: insulina glargina; NPH: insulina Neutral Protamine Hagedorn; RR: riesgo relativo.