

Diabetes y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza redGDPS

Numerosos datos sugieren que las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen un riesgo mayor de desarrollar varios tipos de cánceres¹. Durante la exposición del Dr. Jeffrey Johnson se abordaron los aspectos metodológicos en los que se basan las interpretaciones de los vínculos entre la diabetes y el cáncer, y se sugirieron posibles enfoques para estudiar diseños que se han de considerar en los estudios observacionales. En una primera exposición se estudió en relación con la incidencia de cáncer en el paciente con DM2 y, posteriormente, el Dr. Andrew Renehan se refirió a los estudios de mortalidad por cáncer en personas con DM2^{2,3}.

Numerosos estudios epidemiológicos han identificado asociaciones entre la diabetes y varios tipos de cáncer en diversas poblaciones (tabla 1). Aunque la bibliografía indica un riesgo aumentado fuerte y consistente de cáncer en personas con DM2, la fuerza de la asociación depende del sitio específico de cáncer. Las relaciones más fuertes han sido demostradas para el hígado y el páncreas, aunque estos

cánceres pueden reflejar cierto grado de «causalidad inversa» con el cáncer en sí mismo, que conduce a la aparición de la diabetes. El riesgo de cáncer endometrial parece estar duplicado en las mujeres con diabetes, y los riesgos de cáncer de mama, colorrectal (CCR), vejiga, linfoma no Hodgkin y renal son aproximadamente un 20-40 % mayores en personas con DM2. Curiosamente, el cáncer de próstata es un 10-20 % menos probable en varones con DM2. Se piensa que esto es debido, en parte, a los niveles reducidos de testosterona circulante en los varones con diabetes. Respecto a los posibles mecanismos biológicos entre DM2 y cáncer y su influencia en los estudios, debieran evaluarse los distintos marcadores de resistencia a la insulina, insulinemia, así como glucemia y marcadores inflamatorios y su relación en el tiempo con la incidencia de cáncer. Los factores de riesgo comunes son fuente de confusión y debieran contemplarse como covariables en los estudios, ya que ambas poblaciones, DM2 y cáncer, comparten las mismas (obesidad, bajo nivel adquisitivo, dieta inadecuada, bajo nivel de actividad física y tabaco) y aumentan su incidencia.

Tabla 1. Asociación entre diabetes (principalmente tipo 2) y riesgo de incidencia de cáncer según metaanálisis de Johnson et al.²

Autores (referencia)	Tipos de cáncer	N.º de estudios de cohortes/N.º de estudios casos-control	N.º de casos	Riesgo relativo (IC 95 %)
Larsson et al, 2007 [11]	Breast (all)	15/5	30,407	1.20 (1.12, 1.28)
	Premenopausal	Not stated	Not stated	0.91 (0.62, 1.34)
	Postmenopausal	Not stated	Not stated	1.16 (1.09, 1.24)
Larsson et al, 2005 [12]	Colorectal	9/6	26,306	1.30 (1.20, 1.40)
Friberg et al, 2007 [13]	Endometrial	3/13	7,596	2.10 (1.93, 3.24)
Larsson and Wolk, 2011 [14]	Kidney	9/0	8,757 ^a	1.42 (1.06, 1.91)
Larsson et al, 2006 [15]	Bladder	3/7	Not stated	1.24 (1.08, 1.42)
Mitri et al, 2008 [16]	NHL	5/11	Not stated	1.19 (1.07, 1.32)
Huxley et al, 2005 [17]	Pancreas	19/17	9,220	1.82 (1.71, 1.94)
El-Serag et al, 2006 [18]	Hepatocellular	13/13	Not stated	2.50 (1.93, 3.24)
Kasper et al, 2006 [19]	Prostate	12/7	20,373	0.84 (0.76, 0.93)

El período de latencia de los distintos cánceres y la historia natural de la DM2 deben tenerse en cuenta. Para ello, deberán realizarse análisis por diferentes escalas de tiempo de seguimiento, entre ellas, la edad, los años de desarrollo de la DM2 y el tiempo de exposición a los tratamientos antidiabéticos. El fenómeno de la causalidad inversa se produce a menudo en los estudios observacionales en los períodos tempranos de seguimiento. Ha de tenerse en cuenta que cánceres de órganos metabólicamente activos (páncreas, hígado, etc.) pueden provocar el comienzo de la DM2. También, el análisis de riesgos competidores, como son el cáncer y las enfermedades cardiovasculares (CVS), ya que mejoras en la morbilidad CVS pueden traer por el contrario un aumento de la expectativa de vida y de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer. Entre otros competidores también deben tenerse en cuenta cánceres en otros lugares y su posibilidad como metástasis o primarios.

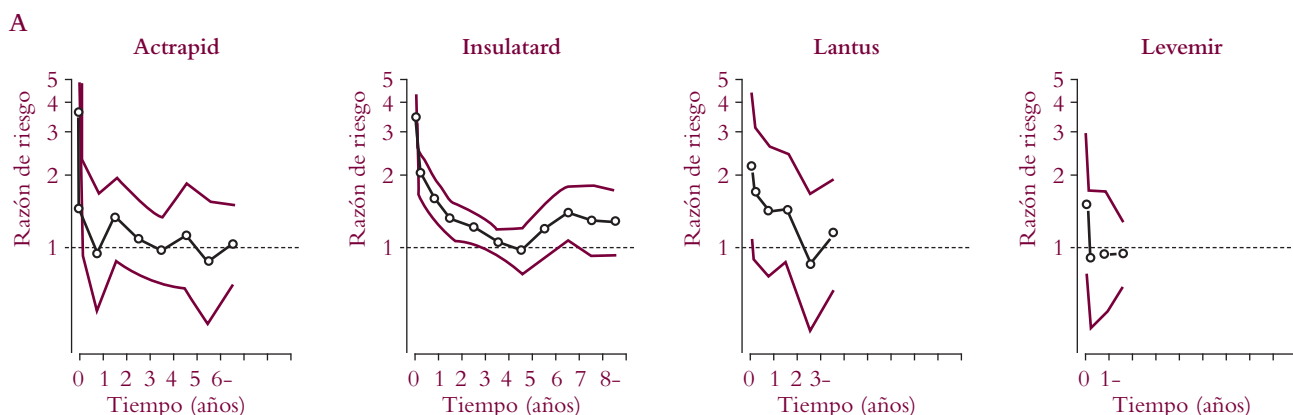
El sesgo de evaluación se produce por el efecto de un mayor contacto con el sistema de salud en los pacientes con DM2 o cáncer, que hace que se detecten más casos durante estos períodos iniciales y, por tanto, es imprescindible valorar estos efectos a través de la variación en un período más largo de exposición en los estudios de incidencia entre personas con DM2 frente a no DM2.

El sesgo de confusión por indicación es una consideración importante debido a la falta de asignación aleatoria de los tratamientos antidiabéticos en los estudios observacionales. Cara al tiempo de exposición total a los tratamientos, es importante minimizar el tiempo inmortal (o de no exposición en los estudios) y el sesgo de selección. La detección o recogida del tiempo de exposición previa debiera lograrse para alcanzar un tiempo de latencia de crecimiento de cáncer adecuado.

En el estudio de Andersson et al.⁴, se puede valorar el efecto de los distintos tratamientos antidiabéticos en un estudio en la totalidad de la población con diabetes danesa a lo largo de un largo período de exposición y su variabilidad en el tiempo (figura 1). De 159.894 pacientes que iniciaron tratamiento con antidiabéticos, 12.789 desarrollaron cáncer y la tasa de incidencia fue de 17,4/1.000 personas-año. De los restantes 3.447.904 individuos que no tomaron antidiabéticos, 293.878 desarrollaron cáncer y la tasa de incidencia fue de 7,9/1.000 personas-año. Los diferentes tipos de antidiabéticos, incluidos la insulina humana, los análogos de la insulina, así como las sulfonilureas, estaban asociados con un riesgo de cáncer cuantitativamente similar y significativamente mayor (riesgo relativo: 1,2 y 1,3), en comparación con los individuos no expuestos después del ajuste multivariable. Para la mayoría de los fármacos antidiabéticos, los autores identificaron más alto el riesgo relativo de cáncer durante los primeros 30 días de tratamiento, con un descenso posterior del riesgo que aproxima el riesgo de cáncer a la población general solo 6-12 meses después del inicio del tratamiento. Esto sugiere que la relación no es causal.

El Dr. Abenhaim presentó el Estudio Internacional de Insulina y Cáncer (ISICA). Utilizando métodos de casos y controles, el estudio ISICA tiene como objetivo principal evaluar la asociación de cáncer de mama con el uso de insulinas individuales, en comparación con el no uso de insulina en pacientes con diabetes. Un registro de 12.500 pacientes con cáncer de mama, diagnosticados con biopsia positiva entre enero de 2008 y junio de 2009. Los casos se definieron como aquellos que también tenían diabetes y se incluyeron 750. Los pacientes son mujeres > 18 años de edad, sin historia familiar previa de cáncer de mama. Los controles son pacientes con diabetes que cumplen los mismos criterios de elegibilidad y que están libres de cáncer en el momento de hacer coincidir a los casos.

Figura 1. Riesgo relativo de incidencia de cáncer de los distintos tipos de insulinas en función de la duración de la exposición a ellas⁴



Los datos presentados muestran que no existe riesgo aumentado de cáncer de mama en diabéticos tratados con insulina glargina frente al resto de insulinas análogas y humana (tabla 2). No se encontraron diferencias significativas por el tiempo de exposición $>$ o $<$ de 8 años en el caso de la insulina glargina (*odds ratio* [OR]: 0,96[0,61-1,53]), ni por el número de envases (análisis de sensibilidad), glargina (OR: 1,13[0,65-1,95]), lispro (1,49[0,78-2,849]), aspart (1,01[0,53-1,95]) y humana (0,94[0,49-1,83]). Tampoco se vieron diferencias por el número de unidades de insulina glargina entre los usuarios de $>$ frente a $<$ 27 UI (OR: 1,10[0,61-1,97] frente a 1,02[0,59-1,27]). Los pacientes de insulina glargina tuvieron una exposición media de 3,2 años (desviación estándar 2 años). El total de casos de insulina glargina fue de 78 y de 287 controles en el estudio.

Posteriormente, la Dra. Colhoun realizó una crítica al estudio ISICA y planteó observaciones sobre posibles sesgos que se han de tener en cuenta en los estudios observacionales de incidencia/mortalidad de cáncer⁵. Respecto al estudio ISICA, destacó entre sus fortalezas el número elevado de casos de cáncer, la buena caracterización del tipo de tumor, la atención al tiempo acumulado de exposición y las covariables contempladas. En cuanto a sus puntos débiles, refirió que no se asegura la representatividad de los casos seleccionados. En la exposición falta el ajuste por los distintos tratamientos antidiabéticos en análisis del riesgo por dosis de glargina. No tiene suficiente poder significativo para el efecto acumulado de dosis, con solo 74 casos y 203 controles. En resumen, concluyó que el estudio apropiado debiera ser más largo en el seguimiento.

Sobre los estudios de efectos acumulativos de dosis de los tratamientos en el caso de glargina, son necesarios más datos. Se presentaron diferentes estudios sobre insulina glar-

Tabla 2. Estudio Internacional de Insulina y Cáncer. EASD, Berlín 2012

Uso individual de insulina y cáncer de mama. Todos los pacientes con diabetes. Estudio ISICA	
Insulina $<$ 8 años	Riesgo ajustado OR 95 %
Glargina	1,04 (0,76-1,44)
Lispro	1,23 (0,79-1,92)
Aspart	0,95 (0,64-1,40)
Humana	0,81 (0,55-1,20)
Uso de cualquier insulina $>$ 8 años	0,93 (0,63-1,42)

ISICA: Estudio Internacional de Insulina y Cáncer; OR: *odds ratio*.

gina de exposición acumulativa recientes, como el de Ruitter (2011), Lind (2011), Monami (2011), Suissa (2011), Fagot (2012), Andersson (2012) y Boyle (2012).

En definitiva, existen pocos estudios de efecto acumulativo de dosis con datos suficientes y se requieren más datos sobre ellos.

PUNTOS CLAVE

- La evidencia sugiere que la relación entre la duración de la exposición a los tratamientos para disminuir la glucemia y el riesgo de cáncer disminuye con el tiempo.
- El estudio ISICA no presenta un aumento del riesgo de las distintas insulinas respecto al cáncer de mama.
- Faltan estudios para una verdadera valoración de los riesgos en función de la dosis acumulativa de insulina glargina sobre el cáncer de mama.

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. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renahan AG; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2011. doi:10.1007/s00125-012-2525-1.
3. Renahan AG, Yeh HC, Johnson JA, Wild SH, Gale EAM, Moller H; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (2): evaluating the impact of diabetes on mortality in patients with cancer. *Diabetologia* 2012. doi:10.1007/s00125-012-2526-0.
4. Andersson C, Vaag A, Selmer C, Schmiegelov M, Sorensen R, Lindhardsen J, et al. Risk of cancer in patients using glucose-lowering agents: a nationwide cohort study of 3.6 million people. *BMJ Open* 2012;2:e000433.doi:10.1136/bmjopen-2011-000433.
5. Van de Poll-Franse LU, Haak HR, Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE. Disease-specific mortality among stage I-III colorectal cancer patients with diabetes: a large population-based analysis. *Diabetologia* 2012; 55:2163-72.
6. Diabetes and cancer. EASD Berlin October 2012.