

Resumen del Congreso de la Asociación Americana de Diabetes 2010

José Javier Mediavilla Bravo

Médico de familia. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos

Se me ha encargado realizar un resumen de aquellas sesiones del Congreso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2010 celebrado en Orlando (Estados Unidos) que me llamaron más la atención o me parecieron más útiles para el médico de Atención Primaria. En primer lugar, he querido recoger el impacto del tratamiento con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 y enfermedad cardiovascular que fue presentado en la sesión «Late breaking clinical trials»; en segundo lugar, comentar la mesa titulada «Will the DPP-4 inhibitors replace the sulfonylureas?»; y por último, he querido incluir el simposio titulado «Controversies relating cancer with diabetes, obesity, and insulin», en el que se analizó la relación entre diabetes y cáncer y se hizo balance de la polémica suscitada el año anterior sobre la posible relación entre insulina glargina y cáncer.

EL USO DE METFORMINA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA PRESENTA CLARAS VENTAJAS EN PERSONAS CON DIABETES

El Dr. Ronan Roussel presentó durante la sesión «Late breaking clinical trials» del Congreso de la ADA 2010 los resultados del impacto de la utilización de metformina en la mortalidad de una cohorte de personas con diabetes tipo 2 que presentaban enfermedad cardiovascular. El análisis fue llevado a cabo con los datos del Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), un registro observacional que incluye a más de 67.000 pacientes con clínica de arteriosclerosis.

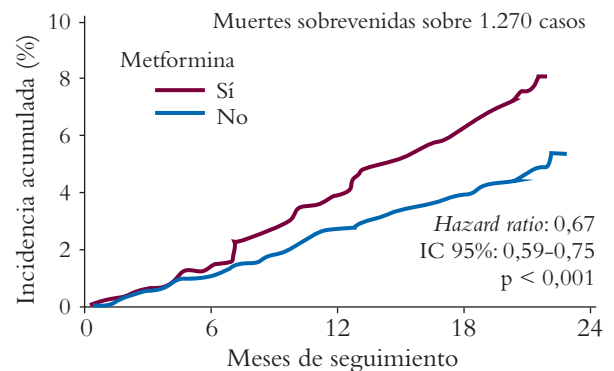
Los investigadores del REACH analizaron a 19.699 personas de este registro que presentaban diabetes tipo 2 y compararon el efecto de la toma de metformina sobre los eventos clínicos mayores. De este grupo, 7.457 pacientes tomaban metformina. Éstos eran de media unos años más jóvenes (-2 años), un poco más obesos (+1 kg), tenían unas cifras de glucemia más elevadas (+0,07 mg/dl), presentaban cifras de presión arterial más elevadas (+2 mmHg)

y llevaban asociados más tratamientos con antiagregantes y estatinas que aquellos que no recibían el tratamiento con metformina.

Impacto sobre la mortalidad

Durante los dos años de seguimiento sobrevivieron 1.270 eventos en el grupo de diabéticos del REACH, con una diferencia significativa entre los que recibían metformina frente a los que no la recibían (*hazard ratio* [HR]: 0,67, $p < 0,001$). Después de ajustar los datos por edad, sexo y otros factores, se encontró una reducción del 24% del riesgo de muerte en el grupo tratado con metformina (figura 1). La tasa de mortalidad a dos años fue del 6,33% en el grupo de metformina frente al 9,83% del grupo de diabéticos que no tomaba metformina (HR ajustado: 0,76, $p < 0,001$).

Figura 1: Supervivencia en función de la toma de metformina en personas con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Datos del registro REACH



Metformina					
Sí	7.397	7.234	6.848	6.719	3.340
No	12.156	11.805	10.979	9.769	5.808

Datos presentados por el Dr. Roussel. ADA 2010.
IC: intervalo de confianza.

El beneficio se mantiene en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal

Para completar el análisis, los investigadores analizaron los resultados en algunos subgrupos en los que tradicionalmente la metformina está contraindicada, como la insuficiencia renal o cardíaca. En estos grupos los investigadores encontraron el mantenimiento de los efectos beneficiosos entre los pacientes que tomaban metformina frente a los que no la tomaban.

Comentario

A la vista de este estudio observacional podemos concluir que el uso de metformina en diabéticos tipo 2 con enfermedad cardiovascular se asocia con una reducción de la mortalidad por todas las causas del 24% después de un seguimiento de dos años. Esta conclusión es coherente con los datos encontrados en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)¹ y otros estudios observacionales realizados en diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca², y justificaría el uso de metformina en este contexto, e incluso en aquellos diabéticos en los que hasta ahora la metformina está contraindicada, como personas con diabetes e insuficiencia cardíaca o renal³.

¿PUEDEN SUSTITUIR LOS INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 A LAS SULFONILUREAS?

El domingo 27 de junio tuvo lugar dentro del Congreso de la ADA 2010 un debate sobre si los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) podrían desbancar a las sulfonilureas como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Tanto las sulfonilureas como los inhibidores de la DPP-4 estimulan la liberación de insulina por las células beta-pancreáticas, aunque lo realizan a través de mecanismos diferentes.

Aunque las sulfonilureas pueden ser más potentes en cuanto al descenso de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) que los inhibidores de la DPP-4, cuando éstos se usan en personas con diabetes tipo 2 con hiperglucemias leves o en combinación con metformina, se producen descensos de HbA_{1c} similares.

En esta mesa, el Dr. Michael Nauck resaltó las virtudes de los inhibidores de la DPP-4 como la clase preferida de agentes orales antihyperglucemiantes, ya que prolongan la vida media del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), lo que conlleva un aumento de la actividad insulínica

dependiente de glucosa, presentan bajas tasas de hipoglucemia y son neutros en cuanto al peso, en contraste con las sulfonilureas, que producen aumento de peso y más altas tasas de hipoglucemia. El Dr. Nauck añadió en defensa de estos fármacos que además pueden proteger las células beta disminuyendo su apoptosis e incluso proteger a los miocitos cardíacos de la isquemia durante la oclusión vascular. Por todo ello, concluyó que los inhibidores de la DPP-4 eran más seguros y atractivos que las sulfonilureas, que producen hipoglucemia, ganancia de peso y potencialmente un efecto negativo sobre el preconditionamiento isquémico.

A continuación, intervino el Dr. David Mathews, que hizo una encendida defensa de las sulfonilureas, al afirmar que éstas poseen una experiencia de uso de más de 40 años en los que han demostrado su seguridad y eficacia disminuyendo los niveles de glucosa. El Dr. Mathews pasó revista a diversos estudios realizados con sulfonilureas, que incluyeron el University Group Diabetes Program (UGDP), el UKPDS y el Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), en los que las sulfonilureas han demostrado ampliamente su papel frente a otros fármacos en el descenso de la glucemia y sus efectos beneficiosos en la prevención de la enfermedad microvascular. El Dr. Mathews señaló que las sulfonilureas efectivamente tienen tasas más altas de hipoglucemia que los inhibidores de la DPP-4, pero consideró que este riesgo puede ser aceptable y que puede evitarse con el uso de sulfonilureas modernas y el ajuste de dosis. Concluyó su exposición diciendo que en la actual pandemia de diabetes una estrategia de tratamiento efectivo, seguro y barato, como el realizado con sulfonilureas, se debe seguir utilizando prioritariamente en el tratamiento de la enfermedad.

Comentario

Esta mesa suscitó gran interés, al contraponer dos fármacos insulinosecretores, uno de los cuales, las sulfonilureas, presenta grandes evidencias tras 40 años de uso, mientras que los inhibidores de la DPP-4 presentan ventajas, como su baja tasa de hipoglucemias y que no producen aumento de peso.

Las principales guías de práctica clínica recomiendan las sulfonilureas como el fármaco que se debe utilizar en caso de contraindicación o intolerancia a la metformina y como primer fármaco que se ha de utilizar en combinación con la metformina^{4,5}. Diversas evidencias confirman que la combinación metformina-sulfonilurea es la asociación de antidiabéticos orales con mayor experiencia de uso y más coste-efectiva, por lo que se ha convertido en la asociación más lógica tras el fracaso de cualquiera de ellos en monoterapia⁵⁻⁸.

La guía Nice, y otras como la guía de los endocrinólogos americanos, reconoce el uso de inhibidores de la DPP-4 como prioritario o en lugar de las sulfonilureas en la mayor parte de las ocasiones o en aquellas en las que el paciente presente diabetes tipo 2 no muy evolucionada, sobrepeso u obesidad, o un alto riesgo de hipoglucemias⁹⁻¹⁰.

DIABETES Y CÁNCER

La existencia de una asociación entre diabetes y cáncer ha sido demostrada tanto por la ciencia básica como por los estudios observacionales realizados. El Congreso de la ADA dedicó una de sus principales sesiones a tratar este tema en la mesa titulada «Controversies relating cancer with diabetes, obesity, and insulin». En esta mesa cuatro expertos presentaron datos que trataron de clarificar un tema lleno de controversia en los últimos años.

En primer lugar intervino el Dr. Jeffrey Johnson, epidemiólogo de la Universidad de Alberta, en Edmonton (Canadá), que revisó diversos datos epidemiológicos que demuestran que a día de hoy el cáncer constituye la segunda causa de muerte entre los diabéticos tipo 2, muy cerca de la mortalidad debida a las enfermedades cardiovasculares. En este sentido, mostró los datos más recientes de un registro realizado en Canadá, en el que el 30% de las muertes entre los diabéticos tipo 2 se debía a las enfermedades cardiovasculares, mientras que un 29% se debía a la presencia de cáncer.

El Dr. Johnson repasó varios estudios observacionales y destacó dos hallazgos consistentes en los estudios publicados, como son que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer: endometrio (*odds ratio* [OR]: 2,10), hígado (OR: 2,50), mama (OR: 1,20), páncreas (OR: 1,82), con la única excepción del cáncer de próstata, cuyo riesgo se reduce en los diabéticos (figura 2), y que las personas con diabetes tipo 2 tienen una probabilidad más alta de fallecer por cáncer que la población general. Así, un metaanálisis publicado en *JAMA* en el año 2008 por Barone et al. (*JAMA* 2008;300:2754-64) mostró un aumento del riesgo relativo de muerte por cáncer asociado con la diabetes de 1,40.

El Dr. Johnson expuso que, aunque es difícil de delimitar, en este mayor riesgo pueden influir diversos factores, como la obesidad, la hiperglucemia (figura 3) o la detección tardía.

Señaló que el índice de masa corporal tiene una relación probada y lineal con la presencia de cáncer y que diversos estudios demuestran que en las mujeres con diabetes se re-

Figura 2: Diabetes y riesgo de cáncer. Metaanálisis de diversos estudios. Años 2005-2008

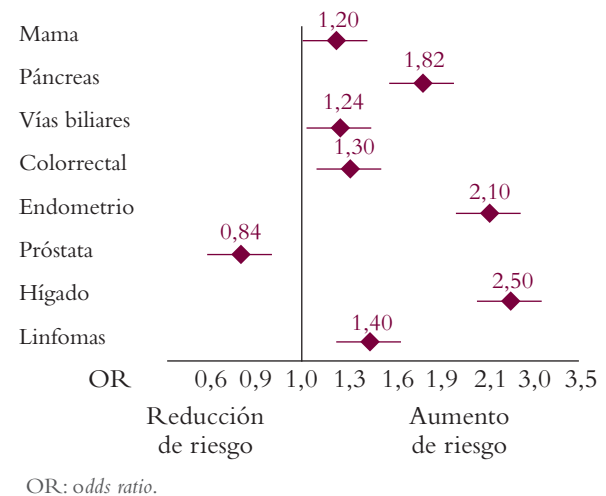
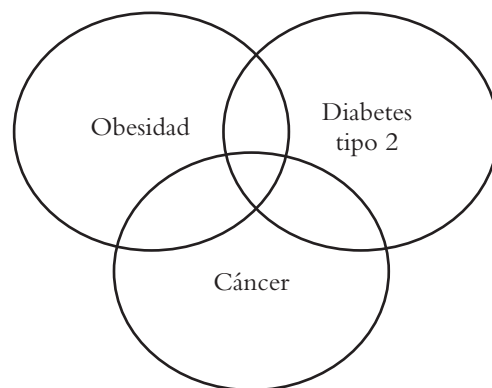


Figura 3: Una relación entrelazada



lizan menos pruebas de despistaje de cánceres que en las no diabéticas; así, citó el ejemplo del trabajo de Maruthur et al., publicado en *Obesity* 2009;17:375-81, en el que a las mujeres con obesidad se les realizan menos pruebas de detección para cáncer de cuello de útero que a sus homólogas delgadas.

También se refirió a la utilización de insulina exógena y su relación con el cáncer. Comentó la próxima publicación de un estudio retrospectivo de una cohorte de más de diez mil pacientes con diabetes tipo 2 seguidos durante una media de 5,4 años. En este estudio se encontró un mayor riesgo de cáncer para las personas en tratamiento con insulina frente a las que nunca habían recibido insulina. Así, aquellas que recibían menos de 3 recetas/año de insulina presentaban un HR para cualquier tipo de cáncer de 2,22;

las que recibían 11,3 recetas, un HR de 3,33; y las que recibían 12 recetas o más, un HR de 6,40. Respecto a esta asociación, el Dr. Johnson señaló que no ha de existir una relación de causalidad necesariamente, sino más bien que la insulina actúa simplemente como marcador de un determinado grupo de pacientes que por su edad o mayor duración de la diabetes pueden estar más predispuestos al desarrollo de cánceres.

El segundo ponente que intervino fue el Dr. Derek LeRoith, que apoyó la teoría de que más que con la insulina exógena, la relación entre cáncer y diabetes parece ser debida al hiperinsulinismo endógeno. El Dr. LeRoith presentó los resultados de una serie de estudios realizados con diferentes cepas de ratones no obesos e hiperinsulinémicos para medir el impacto específico de la hiperinsulinemia en el desarrollo del tumor. Los datos aportados indican que el hiperinsulinismo endógeno juega un papel importante en el aumento del riesgo de cáncer y en el desarrollo acelerado de tumores y que, mediante el bloqueo del receptor de insulina de estos ratones, se impidió el crecimiento del tumor.

A continuación intervino el Dr. Lachin, profesor del centro de bioestadística de la Universidad George Washington, que presentó la ponencia titulada «Insulin glargine and cancer: Fact and falacias», en la que realizó una revisión tanto de los ensayos clínicos como de los estudios observacionales relacionados con este tema. El Dr. Lachin criticó los métodos estadísticos utilizados en el estudio alemán publicado en *Diabetologia* y firmado por Hemkens et al. (*Diabetologia* 2009;52:1732-44), en el que se informó de una posible asociación entre insulina y cáncer, recordando que sólo ensayos clínicos aleatorizados pueden determinar una relación causal. Se refirió al estudio de Hemkens como un estudio inconsistente, en el que no se dispone de importantes variables que pueden influir en la presencia de cáncer, como son el tipo de diabetes, la duración de la diabetes o el grado de índice de masa corporal de los pacientes. De hecho, los diabéticos que requerían insulina glargina eran diferentes en sus características basales de aquellos que recibieron NPH (insulina *neutral protamine Hagedorn*) y es estadísticamente difícil, si no imposible, ajustar dichas diferencias. El Dr. Lachin añadió que en este estudio los investigadores calcularon la dosis de insulina promedio en todo el período de seguimiento, lo que introduce sesgos en la interpretación de los resultados. Cuando se produce un ajuste por las diferentes dosis, el estudio no demuestra ningún aumento de riesgo de cáncer.

Para concluir esta mesa, intervino el Dr. Jay S. Skyler, de la Universidad de Miami, que realizó la presentación titulada «Diabetes, insulin therapy and cancer: lessons from the *Diabetologia* story», en la que reiteró las debilidades del es-

tudio de Hemkens et al. y comentó la disparidad entre la cautela con que se redactaron los artículos y editoriales publicados en la revista *Diabetologia* y los subsiguientes comunicados de prensa en los que se dio a entender una clara relación entre insulina glargina y cáncer, por lo que solicitó que en adelante se diera a estas cuestiones un enfoque más medido y científico.

El Dr. Skyler argumentó que hoy conocemos que existe una fuerte asociación entre la diabetes tipo 2 y el aumento de riesgo de padecer ciertos cánceres, así como una mayor mortalidad relacionada con el cáncer en diabéticos, que parece ser debida a la exposición a largos períodos de elevados niveles de insulina endógena, y que nos queda por conocer si altas dosis de insulina exógena, que son actualmente necesarias en diabéticos obesos, afectan a las tasas de tumores malignos o a su crecimiento.

El Dr. Skyler concluyó su exposición diciendo que hasta la fecha no hay evidencias claras de que insulina glargina se asocie con un mayor riesgo de cáncer y que las noticias que afirman este hecho son infundadas e injustificadas.

Comentario

Diabetes, obesidad e hiperinsulinemia parecen asociarse con tasas más altas de cáncer y con una mayor mortalidad por esta causa¹¹.

Más allá de la polémica causada por la posible relación entre la insulina glargina y el cáncer que ha derramado mucha tinta, y que ha quedado zanjada por las agencias de seguridad y por las principales sociedades científicas, que no han propuesto cambios en los protocolos de insulinización con glargina, debido a que los estudios observacionales son inconsistentes y a la no existencia de relación en ensayos clínicos controlados, la cuestión que se plantea es evaluar los posibles efectos de las terapias utilizadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 respecto al cáncer. Los datos actualmente disponibles permiten conocer un impacto positivo de metformina y glitazonas, las cuales parecerían reducir el riesgo relativo de cáncer¹².

En lo referente al control intensivo de la glucemia y su relación con el cáncer, en ninguno de los estudios de intervención que comparan un control intensivo de la glucemia con un control estándar (ADVANCE¹³, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes [ACCORD]¹⁴, Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]¹⁵, UKPDS¹, etc.) se ha encontrado un aumento de la incidencia en ninguno de los grupos.

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, et al. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;106:1006-10.
3. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;14(4):CD002967.
4. Nathan DM, Bose JB, Davison MB, Ferranini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1-11.
5. Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNA del MSC. Agencia de evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Osteba Nº 2006/08 2008.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2008.
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-Line Therapy for Patients With Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A Systematic Review and Cost-Effectiveness Analysis. *CADTH* 2010;4(2):1-224.
8. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, et al. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(36):1-248.
9. National Institute for Clinical Excellence. NICE. Type 2 diabetes: newer agents. NICE; 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12165/44320/44320.pdf>.
10. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
11. 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.
12. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
13. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J* 2009;360:129-39.