

Diabetes y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza. RedGDPS

FACTORES DE RIESGO EN DIABETES Y CÁNCER

Factores de riesgo no modificables (edad, sexo y raza/etnia) y modificables (peso, dieta, actividad física, consumo de tabaco y alcohol) subyacen en el desarrollo de cáncer y de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Es conocido que tanto el cáncer como la DM2 aumentan con la edad; en las personas mayores de 55 años suponen el 80% de los diagnósticos nuevos de cáncer y el 23,1% de los pacientes mayores de 60 años desarrollan DM2 frente al 10,7% en los adultos jóvenes. Los hombres presentan un aumento en el riesgo de padecer cáncer y DM2 en comparación con las mujeres tras ajustarse por otros factores de riesgo. Los afroamericanos tienen un mayor riesgo de mortalidad por cáncer, diabetes y obesidad si los comparamos con blancos no hispanos. La obesidad central es un marcador de resistencia a la insulina y desempeña un papel importante en la DM2. Asimismo, se relaciona con el desarrollo de los cánceres colorrectales, de mama, hígado y endometrio. Otros estudios muestran que el exceso en el consumo de tabaco y alcohol incrementa el riesgo de padecer cáncer y de empeorar las complicaciones de la DM2¹⁻⁴.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

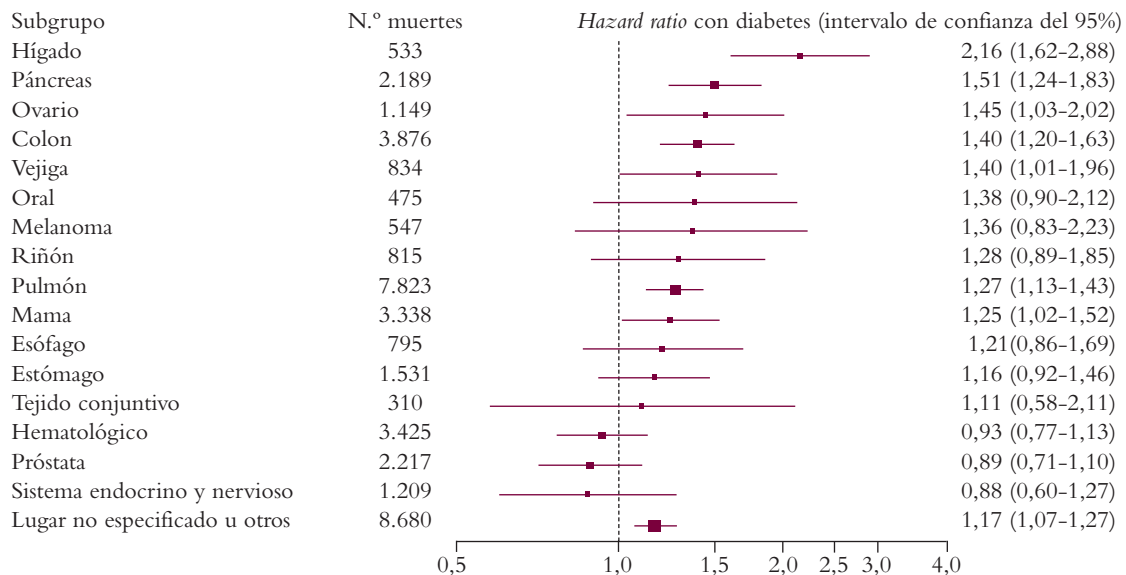
Parece que existe una conexión crítica entre la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la adiposidad (particularmente la central), que crea un estado de inflamación crónica de bajo grado. La insulina, conocida por sus efectos mitogénicos, está implicada en el complejo mecanismo que envuelve la carcinogénesis. La insulina y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) tienen afinidad por los receptores de la insulina (IR) y por el receptor del IGF-1 (IGF-1R) por su similar morfología. Pero es importante reconocer que la afinidad de la insulina por el IR es 1.000 veces mayor que por el IGF-1R. Ambos (IGF-1 y IGF-1R) tienen un gran poder mitogénico y efectos antiapoptóticos, y la hiperinsulinemia que ocurre en los individuos con resistencia a la insulina puede potenciar este

efecto⁵. La hiperinsulinemia puede amplificar la vía mitogénica de la insulina en detrimento de la vía metabólica.

TIPOS DE CÁNCER RELACIONADOS CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los resultados de numerosos estudios y metaanálisis^{1-4,6-8} indican que algunos cánceres se desarrollan más comúnmente en pacientes con diabetes y predominantemente en los que padecen DM2, mientras que el cáncer de próstata ocurre menos a menudo en los hombres con DM2. El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o más 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, pulmón) no parecen estar asociados con un mayor riesgo en la DM2, y la evidencia de otros (riñón, linfoma no Hodgkin, etc.) no es concluyente. Pocos estudios se han realizado en la diabetes mellitus tipo 1. En un estudio reciente sobre las causas de muerte en los pacientes con DM2, un metaanálisis sobre 97 estudios prospectivos que incluían a 820.900 personas, tras realizar los ajustes por las variables de edad, sexo, consumo de tabaco e índice de masa corporal, se encontró un aumento de riesgo de muerte por cualquier causa de los pacientes con DM2 frente a la población normal (*hazard ratio* [HR]: 1,80 [1,71-1,90]) y de muerte por cáncer (HR: 1,25 [1,19-1,30]). Los cánceres asociados significativamente fueron colorrectal, de hígado, páncreas, ovario, pulmón, vejiga y mama⁶ (figura 1). Los dos cánceres que muestran una mayor asociación con la DM2 son el de hígado y de páncreas. Respecto al cáncer de páncreas, en un metaanálisis reciente de 35 estudios de cohortes se encontró un riesgo relativo (RR) de 1,94 (1,66-2,27). Tanto en este estudio como en otro precedente el riesgo es mayor durante los primeros años del desarrollo de la DM2 y sobre todo en el primer año, con un RR de 5,38 (3,49-8,30) frente a un RR de 1,83 (1,38-2,43) entre los 5 y 10 años del comienzo de la DM2⁷. Respecto a este tipo de cáncer, en la presentación del Dr. Edwin Gale en el congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2011 en Lisboa, cabe destacar que deberíamos pensar siempre en esta patología

Figura 1: Cocientes de riesgo (*hazard ratio*) para muertes por cáncer entre participantes con diabetes respecto a sin diabetes



cuando nos encontramos a personas delgadas que comienzan con DM2 sin historia familiar de diabetes mellitus (DM), pérdida de peso inexplicable en pacientes con DM2 conocida y cuando se produce una brusca o progresiva pérdida inexplicable de control metabólico de la glucosa en los pacientes con DM. No existen marcadores serológicos para la detección temprana de este cáncer y los métodos radiológicos pueden ayudarnos, pero nos provocarían un aumento importante de falsos positivos. El 0,8% de pacientes con un diagnóstico reciente de DM y mayor de 50 años desarrolla cáncer de páncreas en los tres primeros años.

METFORMINA Y EFECTOS ANTINEOPLÁSICOS

Dos estudios recientes señalan que la asociación de metformina en los tratamientos de pacientes con DM2 disminuye el cáncer de colon (RR: 0,63 [0,50-0,79]) y, por otro lado, en los pacientes en tratamiento con insulina, si se les añade metformina, presentan una menor tasa de cánceres (*odds ratio*: 0,46 [0,25-0,85])^{9,10}. Según las exposiciones de los Dres. Michael Pollak y Frédéric Bost en el reciente simposio de la EASD en Lisboa, la metformina está presente en multitud de estudios que le confieren propiedades antineoplásicas mediante la inhibición del crecimiento de los tumores a través del sistema dependiente de la kinasa activada por la 5'-adenosin monofosfato (AMPkinasa); esto se ha comprobado en los tumores de mama. La metformina deja sin vigencia el aumento de captación de F-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa asociado a las dietas muy energéticas, bloqueando el efecto protumoral del aumento de energía en la dieta *in vivo* de los ratones. Frena el aumento de las células tumorales de cánceres de mama, ovario, pulmón y próstata en ratones inhibiendo la fosforilación oxidativa, así como el sistema

de fosforilación oxidativa mitocondrial, y aumenta la glucólisis. La combinación de dos inhibidores metabólicos afectaría fuertemente a la proliferación de las células cancerígenas y podría ofrecer nuevas consideraciones terapéuticas. La metformina actuaría disminuyendo el crecimiento del tumor a través de la inhibición del crecimiento de las células cancerígenas aboliendo la vía AMPkinasa, actuando sobre los órganos sensibles a la insulina y actuando en el entorno del tumor a través de la disminución del proceso inflamatorio inducido por la citocinas.

INSULINA Y CÁNCER

La posibilidad de un aumento de riesgo de padecer cáncer en pacientes con DM tratados con insulina glargina se ha abordado en numerosos estudios observacionales. En dos de ellos se encontró que el uso de insulina elevaba el riesgo de cáncer de mama. Estos estudios evidenciaban numerosas limitaciones en su diseño y han recibido numerosas críticas. Las distintas recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) y la American Diabetes Association advierten de que no pueden obtenerse conclusiones de estos estudios debido a sus limitaciones. Desde el último estudio de Manuucci¹¹ et al., se han publicado dos estudios sobre uso de insulina glargina y riesgo de cáncer. El primero, realizado en Holanda por Ruiters et al.¹², en una base de datos de 2,5 millones de personas con casos incidentes de tratamiento de insulina entre 1998 y 2008 que fueron 19.337 (3.789 con glargina, 6.032 con otros análogos y 9.519 con insulina humana), de los que 878 desarrollaron cáncer. El riesgo de la insulina glargina respecto a la humana para todos los cánceres fue menor (HR: 0,75 [0,71-0,80]), pero resultó mayor para el cáncer de mama (HR: 1,58 [1,22-2,05]).

El segundo estudio realizado fue llevado a cabo en el Reino Unido por Suissa et al.¹³ sobre una cohorte de mujeres mayores de 40 años con DM2 tratadas con insulina entre 2002 y 2006 y con seguimiento para cáncer de mama hasta el 31 de diciembre de 2009. La cohorte era de 15.227 mujeres, de las cuales 4.578 fueron tratadas con insulina glargina y 10.648 con otras insulinas diferentes a la glargina. 246 desarrollaron cáncer de mama durante 8 años de seguimiento. No existe riesgo durante los 5 primeros años de tratamiento para las tratadas con glargina (HR: 0,9 [0,7-1,3]); sin embargo, éste aumenta a partir de los 5 años (HR: 1,8 [0,8-4,0]) y es significativo para aquellas mujeres que previamente recibieron tratamiento con otra insulina antes de comenzar con glargina (HR: 2,7 [1,1-6,5]). Nuevos estudios con este tipo de modelo deben realizarse para poder sacar conclusiones sobre el aumento de riesgo de cáncer de mama y el tratamiento con insulina glargina en las mujeres con DM2.

¿LAS INCRETINAS AUMENTAN EL RIESGO DE CÁNCER?

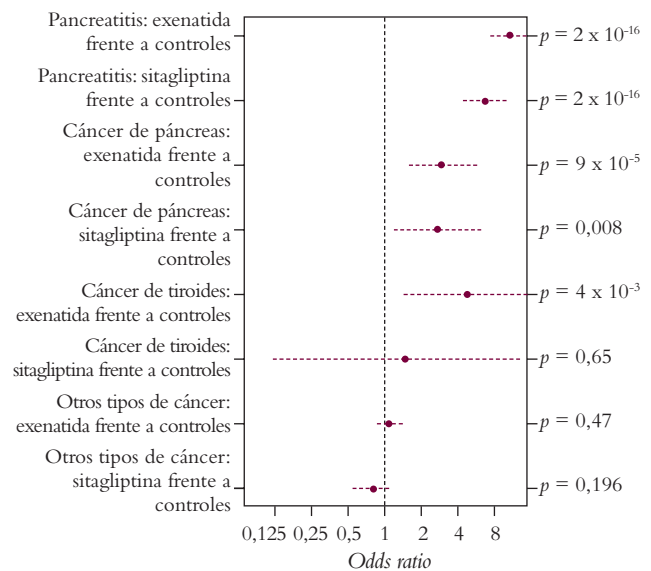
Los fármacos implicados en el efecto incretina, tanto los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como los inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 han sido foco de debate a raíz del estudio de Elashoff et al.¹⁴, en el que, según los casos, sobre efectos adversos de medicamentos contenidos en la base de datos de la FDA (AERS [Adverse Event Reporting System]), el uso de exenatida o sitagliptina va asociado a aumentos en la incidencia de cáncer de páncreas, pancreatitis y cáncer medular de tiroides. Este debate, que se llevó a cabo durante el congreso de la EASD en Lisboa, tuvo una exposición a favor de esta argumentación por el Dr. Peter Butler y en contra por el Dr. Michael Nauck. A favor de esta argumentación tenemos que en estudios en ratones los tratamientos con incretín-miméticos inducen cambios proliferativos en las glándulas de los conductos pancreáticos más notables en la cabeza del páncreas. Estos cambios, que pueden ser lesiones premalignas y metaplasias en los conductos y acinos pancreáticos, se ven disminuidos en ratones con la administración de metformina según el estudio de Matveyenko et al.¹⁵. Los receptores de GLP-1 se expresan con un aumento de las glándulas de los conductos pancreáticos y lesiones pancreáticas intraepiteliales neoplásicas en humanos.

En el estudio de Elashoff et al.¹⁴ se analizaron en el período comprendido entre 2004 y 2009 los eventos no deseados relacionados con la prescripción de exenatida y sitagliptina y se compararon con los eventos sufridos por los pacientes en tratamiento con rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y la sulfonilurea glipizida. Como un segundo control, se cuenta una serie de eventos adicionales: el dolor de espalda, infección del tracto urinario, dolor en el pecho, tos y síncope. Basándose en estas com-

paraciones, Elashoff et al.¹⁴ informaron de un riesgo elevado 11 veces y 7 veces mayor de pancreatitis con exenatida y sitagliptina, respectivamente; un riesgo elevado de 2,9 y 2,7 veces de cáncer de páncreas, para ambos medicamentos miméticos de la incretina; un elevado riesgo 7,5 veces y 3,4 veces de cáncer de tiroides con exenatida y sitagliptina, respectivamente, y un riesgo elevado de 1,3 y 1,6 veces para «otro tipo de cáncer». La mayoría de estas asociaciones fueron significativas (figura 2).

Una de las debilidades en la metodología del presente estudio es la falta de análisis de importantes factores de confusión tales como obesidad, consumo de alcohol o tabaco y los medicamentos concomitantes. La FDA tiene un sistema de notificación de eventos adversos que se basa en informes espontáneos de efectos secundarios. Obviamente, esto permite «sesgos de información», en el sentido de que si hay publicaciones de interés (por ejemplo, un caso que describe la pancreatitis aguda después del uso de exenatida), acontecimientos similares recibirán un conocimiento mucho mayor, y el nivel de información puede aumentar más que el típico de los anteriores períodos de tiempo. Los eventos no se evalúan para el cumplimiento de las normas aceptadas para la toma de ciertos diagnósticos. Por ejemplo, la pancreatitis aguda, por lo general, requiere de un diagnóstico por los síntomas típicos, confirmada por la amilasa y/o actividad de la lipasa, y un procedimiento de imágenes que muestran daños estructurales en el páncreas. Si un médico informa a un

Figura 2: Odds ratio de los tests frente a los eventos de los controles para la exenatida, la sitagliptina y otros tratamientos. Odds ratio de un informe adverso de pancreatitis, cáncer de páncreas, de tiroides o cualquier cáncer asociado con el tratamiento con exenatida y/o sitagliptina frente a otros tratamientos



paciente de que sólo cumple parcialmente con estos criterios, estos eventos son contados. Un fenómeno que requiere mayor atención es la aparición relativamente temprana de una incidencia elevada de cáncer de páncreas después del inicio de las terapias basadas en incretinas. Esto no es de esperar, especialmente si el cáncer se analiza como una consecuencia a largo plazo de la pancreatitis crónica, como se indica en esta publicación. Todas las explicaciones mecanicistas siempre son hipótesis que, sin duda, requieren confirmación. Si quedan sin explicación, esta vez puede ser un indicio de un sesgo de información importante. No hay duda de que el carcinoma medular de tiroides es una de las formas menos comunes de tumores de la glándula tiroidea. Es muy difícil creer que un cambio en la incidencia de carcinoma medular de tiroides podría cambiar la incidencia de carcinoma de tiroides por completo. Según expresa la EMA, aunque hay cuestiones importantes que actualmente deben responderse con respecto a la seguridad de los medicamentos a base de la incretina, no hay evidencia definitiva que apunte a un aumento en el riesgo de cáncer. La única manera en firme de medir el riesgo comparativo se encuentra dentro de los ensayos controlados aleatorios que registran eventos adversos.

PUNTOS CLAVE

- Los estados de hiperinsulinemia y el eje insulina, IGF-1 e IRS crean un estado de inflamación crónica de bajo grado que facilita el aumento de riesgo de cáncer en las personas con DM2.
- Pensar siempre en el cáncer de páncreas cuando nos encontramos a personas delgadas que comienzan con DM2 sin historia familiar de DM, pérdida de peso inexplicable en pacientes con DM2 conocida y cuando se produce una brusca o progresiva pérdida inexplicable de control metabólico de la glucosa en los pacientes con DM.
- La metformina tiene propiedades antineoplásicas a través de la inhibición del sistema dependiente de la AMPkinasa.
- Parece juicioso añadir siempre metformina al tratamiento con los incretín-miméticos, ya que los supuestos efectos adversos que pudieran derivarse de los fármacos serían siempre menos extensos.
- No existen evidencias que confirmen el aumento de cáncer de páncreas, pancreatitis y cáncer medular de tiroides en los pacientes tratados con exenatida y sitagliptina.

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. Sun G, Kashyap SR. Cancer risk in type 2 diabetes mellitus: metabolic links and therapeutic considerations. *J Nutr Metab* 2011;doi:10.1105/2011/708183.
3. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
4. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010;47:87-95.
5. Burgers AM, Biermasz R, Schoones JW, Pereira A, Renehan AG, Zwahlen M, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2912-20.
6. Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.
7. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011;47:1928-37.
8. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;doi:10.1002/dmrr.1291.
9. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34:2323-8.
10. Monami M, Colombi C, Balzi D, Dicembrini I, Giannini S, Melani C, et al. Metformin and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:129-31.
11. 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;33:1997-2003.
12. Ruiter R, Visser LE, Van Herk-Sukel MP, Coebergh J, Haak HR, Geelhoed-Duijvestijn PH, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine or other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2011;doi:10.1007/s00125-011-2312-4.
13. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-62.
14. Elashoff M, Matveyenko A, Gier B, Elashoff R, Butler C. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141:150-6.
15. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes. Interaction with metformin. *Diabetes* 2009;58:1604-15.