
I Reunión Científica 2013

Sociedad Peruana de Endocrinología

Insulina: Riesgo de Enfermedad Cardiovascular y Cáncer. Ecos del Estudio ORIGIN



Miguel Pinto Valdivia
Hospital Nacional Cayetano Heredia,
Universidad Peruana Cayetano Heredia &
Asociación de Diabetes del Perú

Conflicto de Intereses

- Investigador:
Merck, Sanofi-aventis, Roche, AstraZeneca, Novartis
- Advisory board y/o consultor:
Novartis, Sanofi-aventis, BMS
- Auspicios:
Merck, Novartis, Sanofi-aventis, Novo Nordisk

Agenda

1. Enfermedad cardiovascular en diabetes tipo 2
2. Insulina y enfermedad cardiovascular
3. Estudio ORIGIN
4. Obesidad, diabetes tipo 2 y cáncer
5. Cáncer y glargina
6. Conclusiones

Diabetes Tipo 2 como Equivalente Coronario:

Evidencia epidemiológica

Estudio Framingham, 1979

Mayor frecuencia de ECV en personas con DM2

TABLE 3

Average annual age adjusted incidence/1000 of specified cardiovascular events, according to sex and diabetic status (Framingham cohort; men and women ages 45–74 yr)

	Men		Women	
	Diabetic	Non-diabetic	Diabetic	Non-diabetic
Cardiovascular disease	39.1	19.1	27.2	10.2
Cardiovascular disease death	17.4	8.5	17.0	3.6
Congestive heart failure	7.6	3.5	11.4	2.2
Intermittent claudication	12.6	3.3	8.4	1.3
Atherothrombotic brain infarction	4.7	1.9	6.2	1.7
Coronary heart disease	24.8	14.9	17.8	6.9

Estudio MRFIT, 1993

347978 varones, 12 años de seguimiento

RR para muerte por ECV= 3.0

Table 2—Number of deaths by cause and age-adjusted death rate for men with (n = 5163) and without (n = 342,815) diabetes at initial screening for the MRFIT

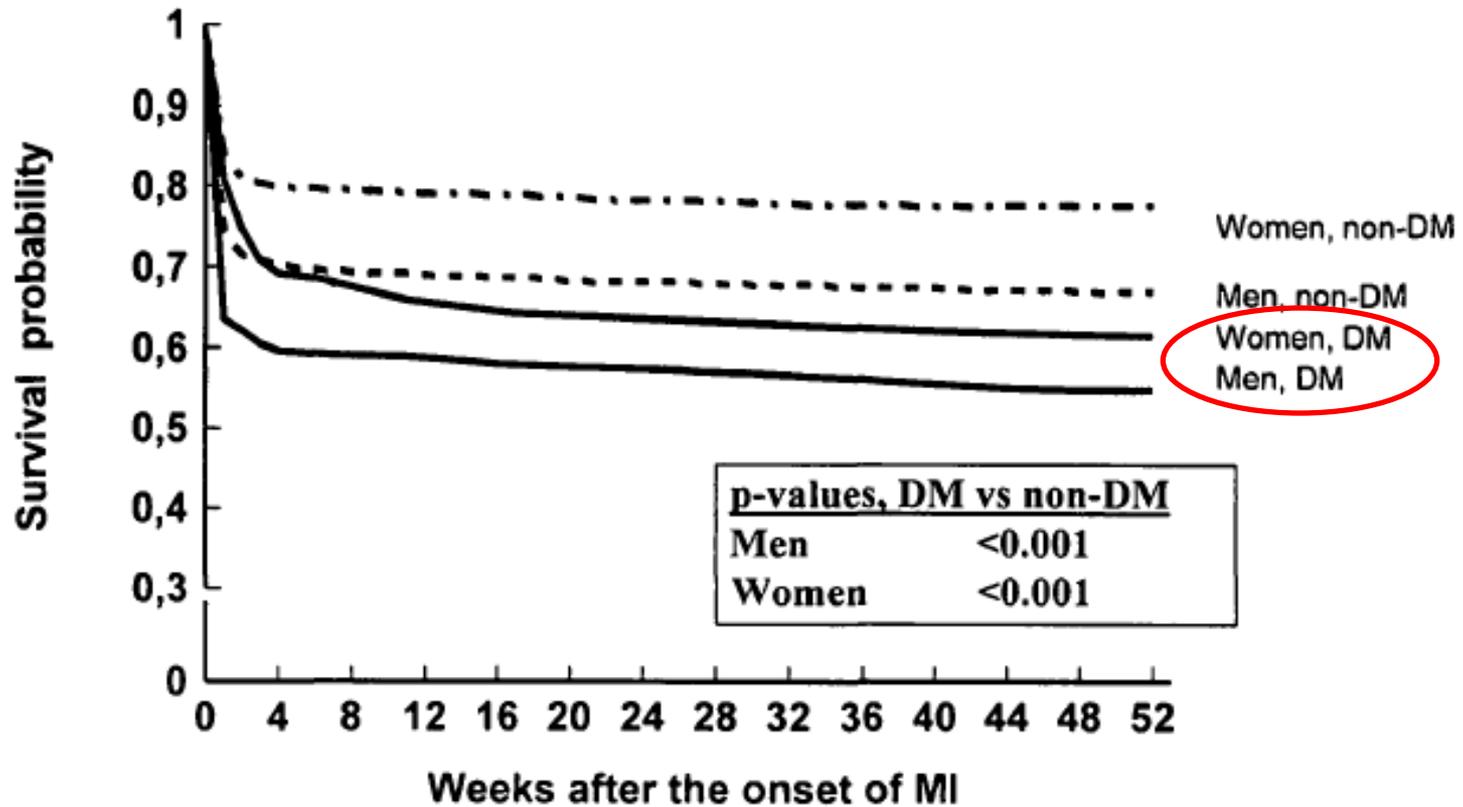
CAUSE OF DEATH (ICD-9 CODE)	MEN WITH DIABETES		MEN WITHOUT DIABETES		ADJUSTED RR FOR DIABETIC/NONDIABETIC* (95% CI)
	DEATHS (N)	RATE (PER 10,000 PERSON-YR)	DEATHS (N)	RATE (PER 10,000 PERSON-YR)	
CVD (390–459)	603	85.13	8965	22.88	3.0 (2.8–3.3)
CHD (410–414, 429.2)	469	65.91	6681	17.05	3.2 (2.9–3.5)
STROKE (430–438)	48	6.72	685	1.75	2.8 (2.0–3.7)
OTHER CVD	86	12.49	1599	4.08	2.3 (1.8–2.9)
ALL DEATHS	1092	160.13	20,867	53.20	2.5 (2.4–2.7)

*Adjusted for age, race, income, serum cholesterol level, sBP, and number of cigarettes/day.

Estudio FINMONICA, 1998

Mortalidad después de 1er IAM (1988-1992)

HR= 1.38 (H), 1.86 (M)



DM2: Equivalente coronario

DM2 sin EC previa=No DM2 con EC previa

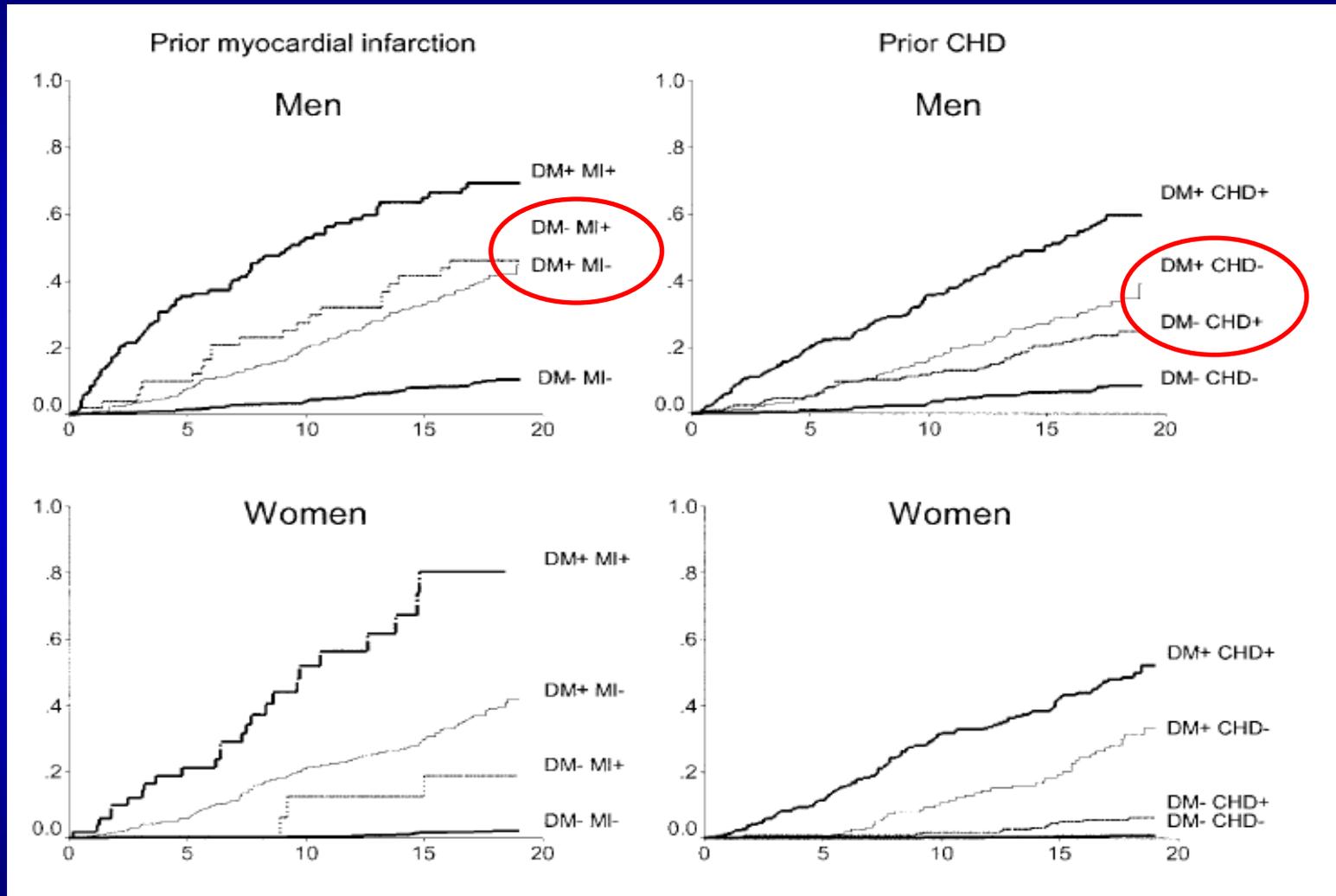
TABLE 2. INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS DURING A SEVEN-YEAR FOLLOW-UP IN RELATION TO HISTORY OF MYOCARDIAL INFARCTION IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES AND IN NONDIABETIC SUBJECTS.*

EVENT	NONDIABETIC SUBJECTS			SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES			ALL SUBJECTS	
	PRIOR MI (N=69)	NO PRIOR MI (N=1304)	P VALUE	PRIOR MI (N=169)	NO PRIOR MI (N=890)	P VALUE	P VALUE FOR PRIOR MI VS. NO PRIOR MI	P VALUE FOR DIABETES VS. NO DIABETES
Fatal or nonfatal MI								
Incidence during follow-up	18.8	3.5	<0.001	45.0	20.2	<0.001	<0.001	<0.001
Events/100 person-yr	3.0	0.5		7.8	3.2			
Fatal or nonfatal stroke								
Incidence during follow-up	7.2	1.9	0.01	19.5	10.3	<0.001	<0.001	<0.001
Events/100 person-yr	1.2	0.3		3.4	1.6			
Death from cardiovascular causes								
Incidence during follow-up	15.9	2.1	<0.001	42.0	15.4	<0.001	<0.001	<0.001
Events/100 person-yr	2.6	0.3		7.3	2.5			

*P values were calculated with Cox proportional-hazards models. The Cox models were adjusted for age and sex. MI denotes myocardial infarction.

DM2: Equivalente coronario

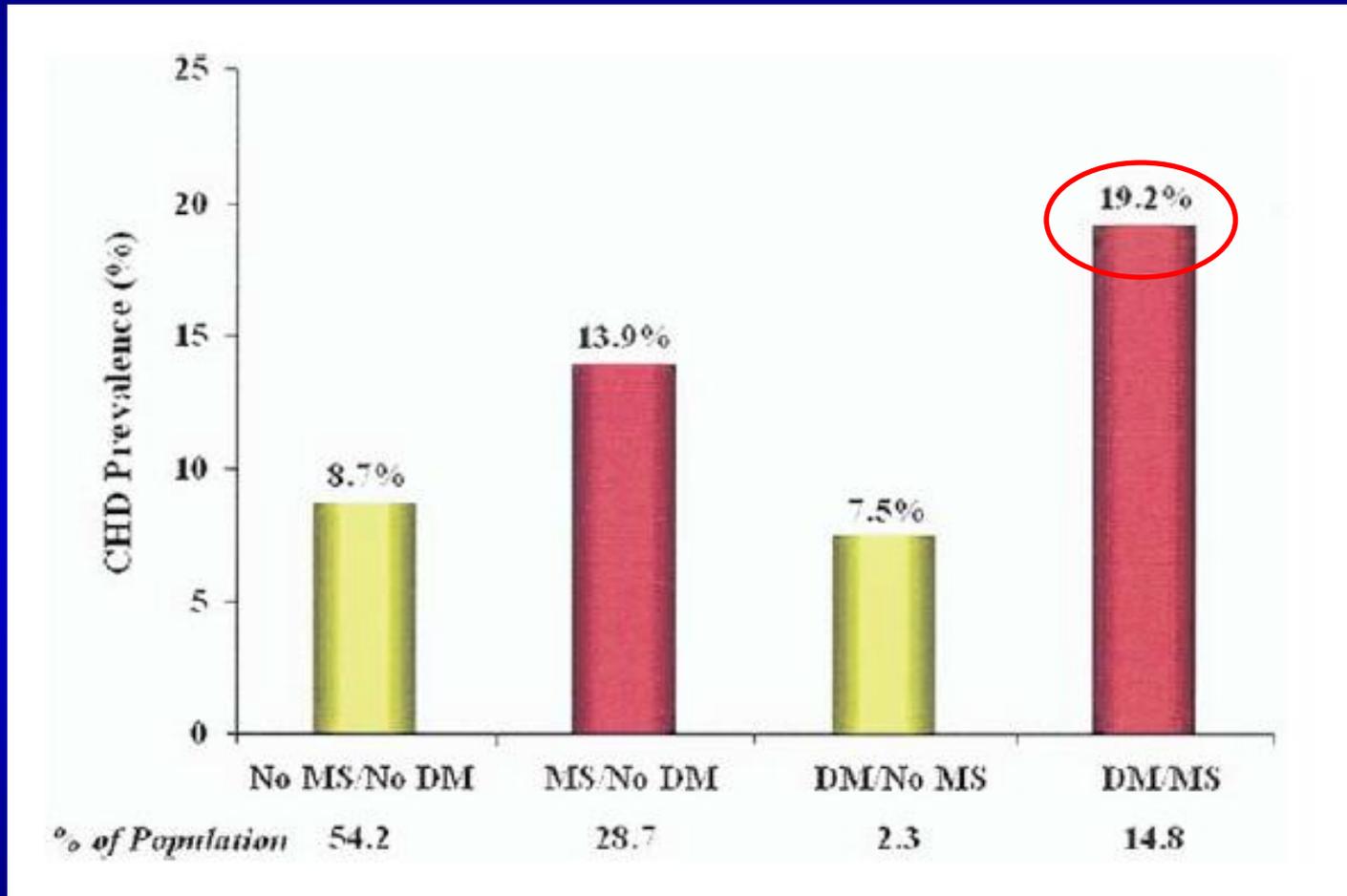
18 años de Seguimiento, HR= 1.9 (DM2 sin EC previa)



Juutilanen A, et al. Diabetes Care 2005; 28: 2901

Mayor Prevalencia de EC en DM2 con SM

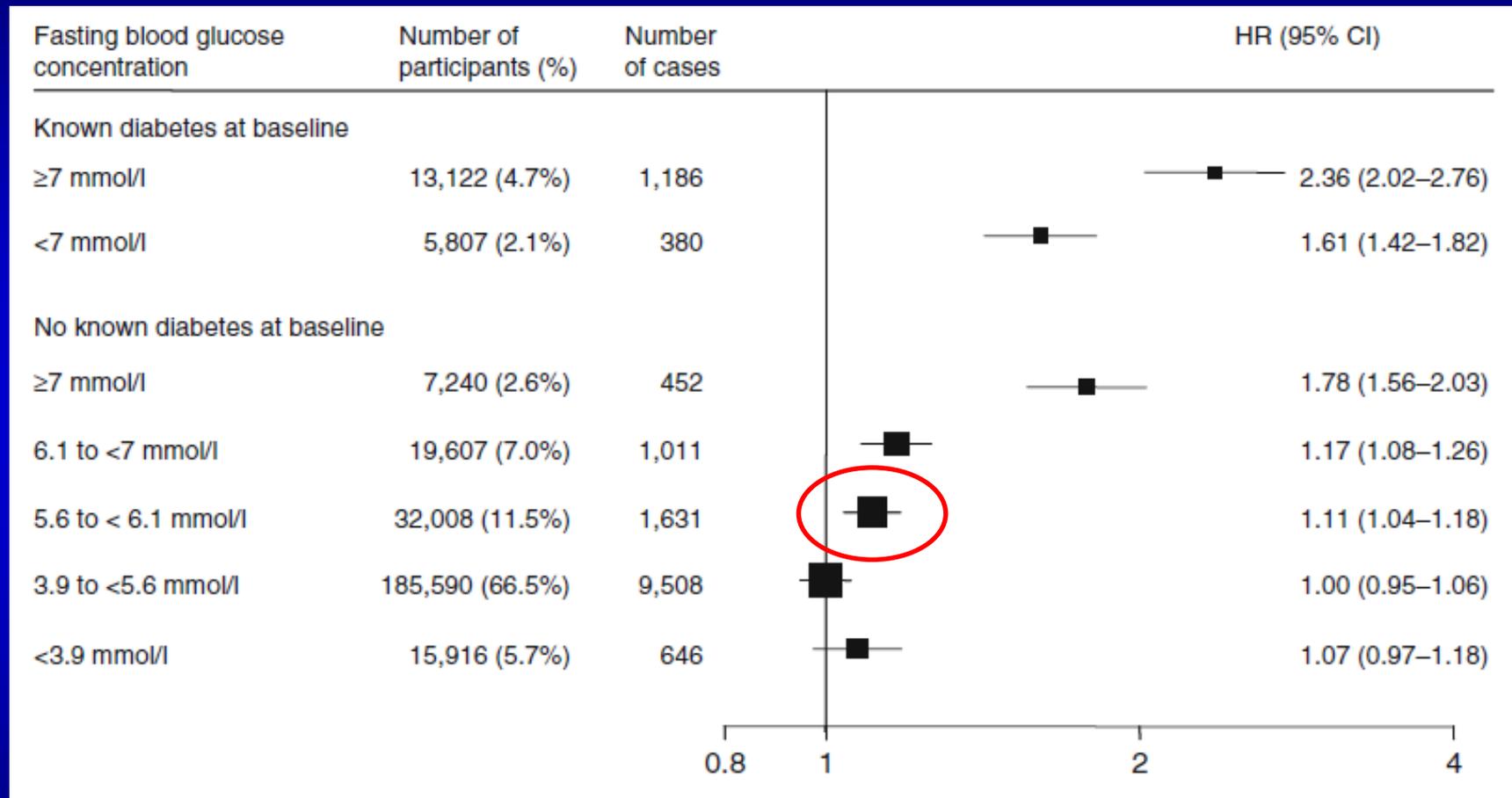
2.6 veces mayor frecuencia de EC



Moreno PR, et al. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2293

ECV según glucosa basal (ayunas)

279290 participantes (14814 eventos)



ECV según glucosa basal (ayunas)

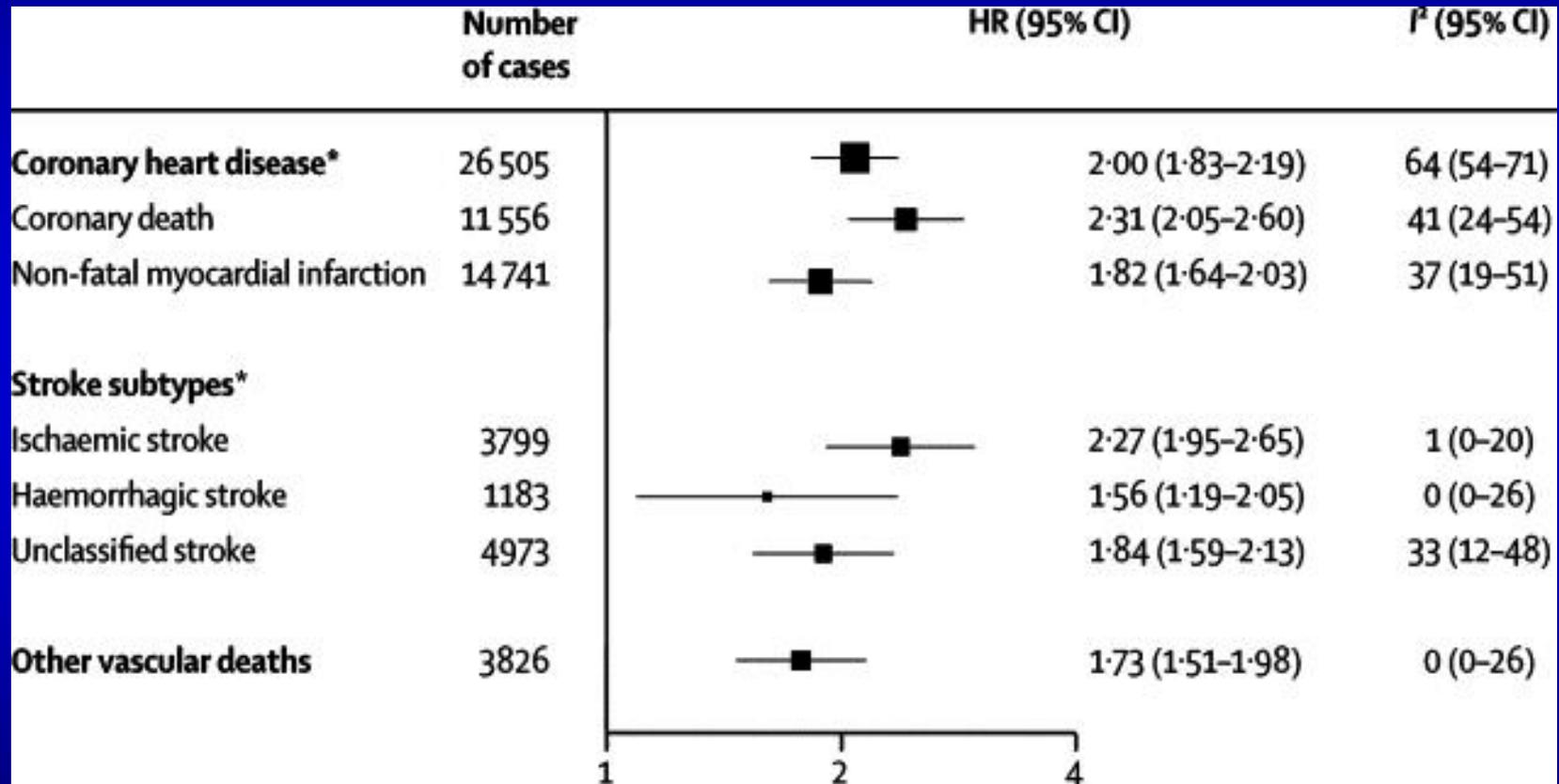
Estudio WOSCOPS, 15 años de seguimiento

Table 4 Hazard ratio (95% CI) of cardiovascular disease endpoints and all-cause mortality among participants with impaired fasting glucose (two definitions) relative to normoglycaemia

		No diabetes with FPG ≤ 6.0 mmol/L (n = 6352)	Impaired fasting glucose: NCEP ATPIII (FPG 6.1 – 6.9 mmol/L) (n = 95)	No diabetes with FPG ≤ 5.5 mmol/L (n = 6144)	Impaired fasting glycaemia: ADA (FPG 5.6 – 6.9 mmol/L) (n = 303)
CVD events	Events (%)	2341 (36.9)	HR (95% CI), 40 (42.1)	2268 (36.9)	HR (95% CI), 113 (37.3)
	Model 1	1.0	1.25 0.92–1.71	1.0	1.05 0.87–1.27
	Model 2	1.0	1.14 0.83–1.55	1.0	0.95 0.78–1.15
CHD events	Events (%)	1448 (22.8)	26 (27.4)	1402 (22.8)	72 (23.8)
	Model 1	1.0	1.27 0.86–1.87	1.0	1.07 0.84–1.36
	Model 2	1.0	1.09 0.74–1.61	1.0	0.93 0.73–1.18
Stroke	Events (%)	397 (6.2)	8 (8.4)	381 (6.2)	24 (7.9)
	Model 1	1.0	1.39 0.69–2.81	1.0	1.29 0.85–1.94
	Model 2	1.0	1.25 0.62–2.53	1.0	1.17 0.77–1.78
CHD death	Events (%)	353 (5.6)	8 (8.4)	342 (5.6)	19 (6.3)
	Model 1	1.0	1.55 0.77–3.12	1.0	1.12 0.71–1.78
	Model 2	1.0	1.34 0.66–2.72	1.0	1.00 0.62–1.59
All-cause mortality	Events (%)	1224 (19.3)	20 (21.1)	1181 (19.2)	63 (20.8)
	Model 1	1.0	1.12 0.72–1.75	1.0	1.08 0.84–1.39
	Model 2	1.0	1.02 0.66–1.60	1.0	1.01 0.79–1.31

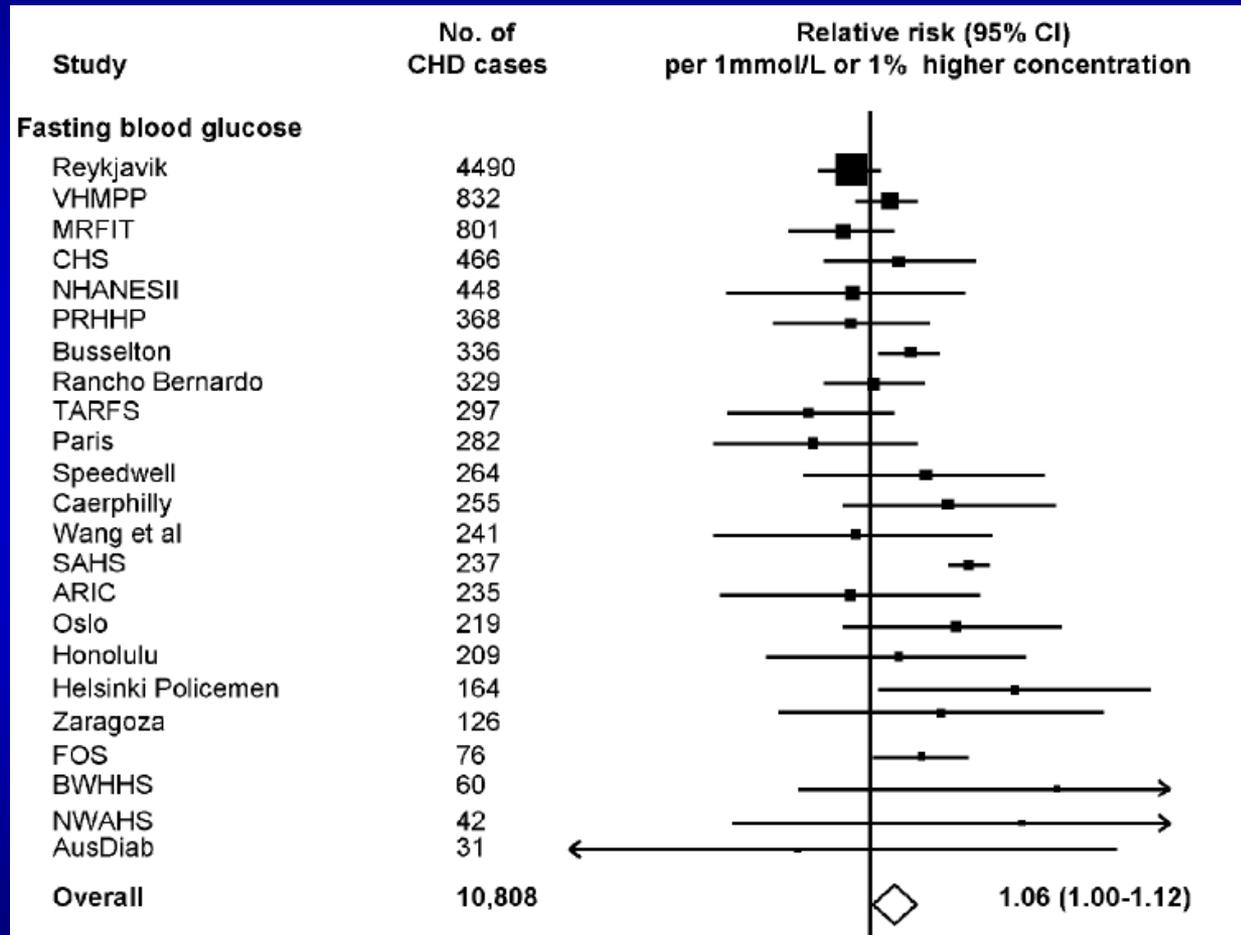
Riesgo de ECV en pacientes con DM2 (versus no diabéticos)

530083 participantes (102 estudios prospectivos)



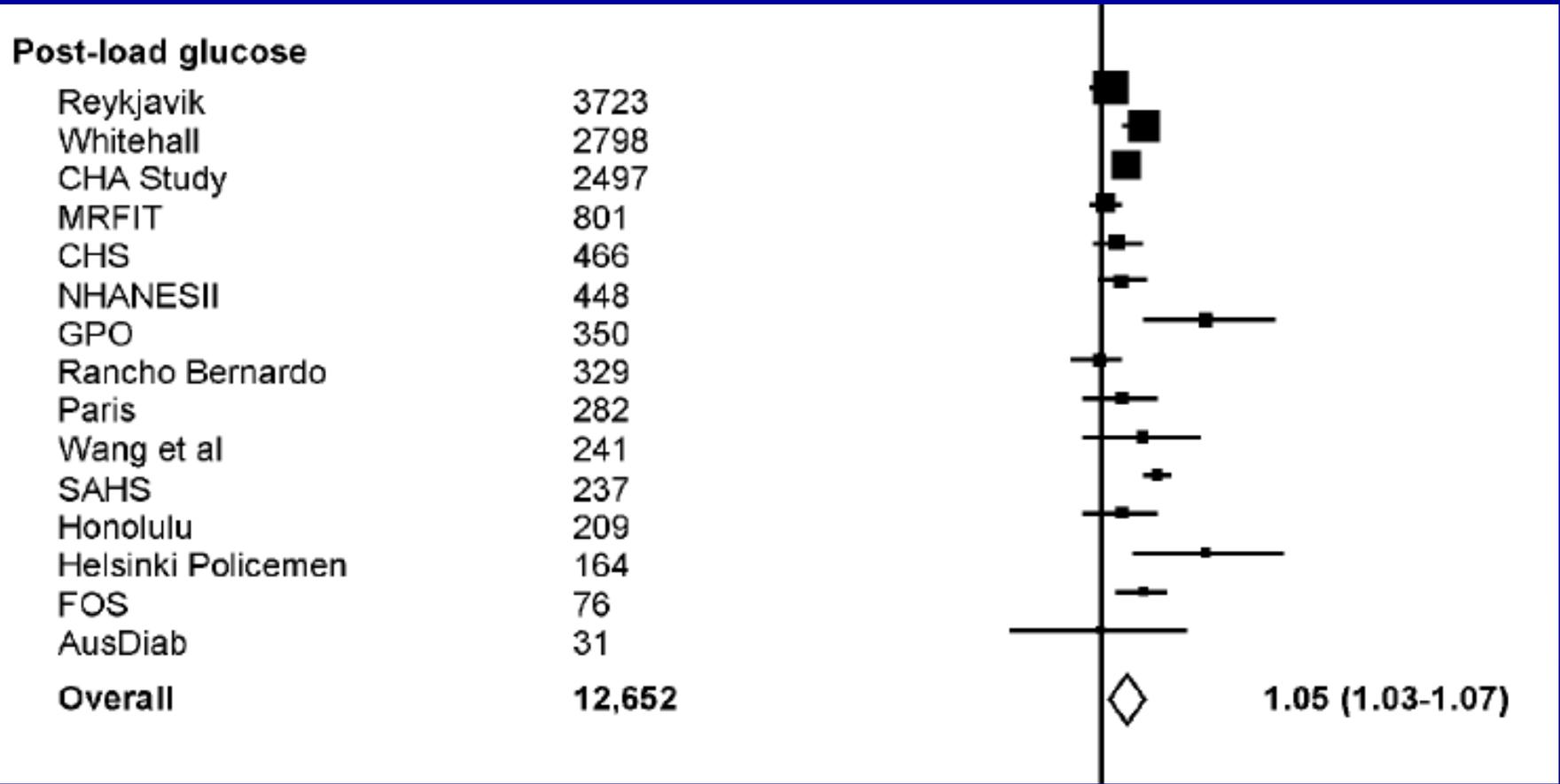
Disglucemia y riesgo de ECV

Seguimiento Estudio Reykjavik y Revisión Sistemática



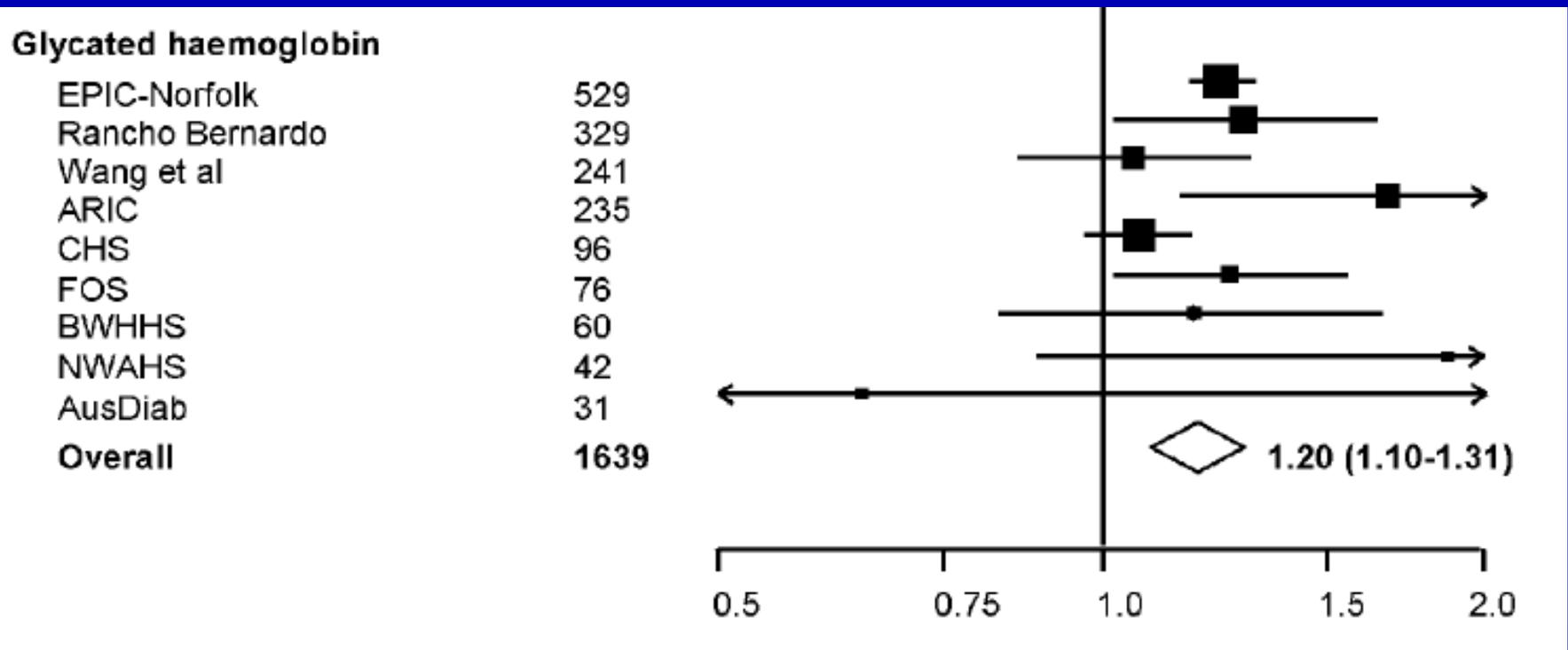
Disglicemia y riesgo de ECV

Seguimiento Estudio Reykjavik y Revisión Sistemática



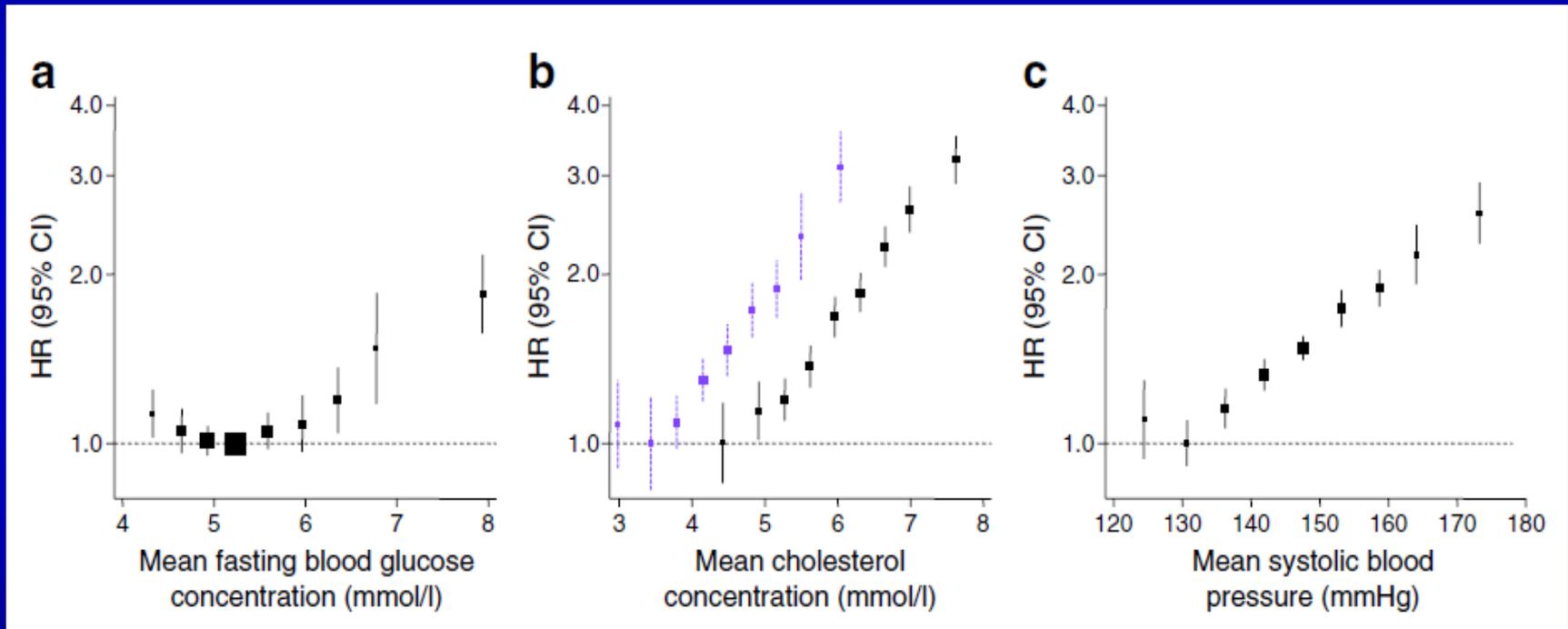
Disglicemia y riesgo de ECV

Seguimiento Estudio Reyjkavik y Revisión Sistemática



ECV según glucosa, colesterol y PA

279290 participantes (14814 eventos)



Diabetes Tipo 2 como Equivalente Coronario:

Mayor riesgo de ECV (2-4 veces), especialmente en
mujeres postmenopáusicas

Mayor mortalidad después de IAM

Insulina y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular:

Antecedentes

Insulina y RCV: Epidemiología

- Insulina, podría ser un marcador para ECV
- Estudios prospectivos (1980s), evidencia epidemiológica que asociaba insulina (ayunas o postprandial) con ECV
- Estudio Whitehall (1980), participantes con ITG, mayor riesgo de muerte por ECV
- Estudio Framingham (1979), exceso de mortalidad en ITG

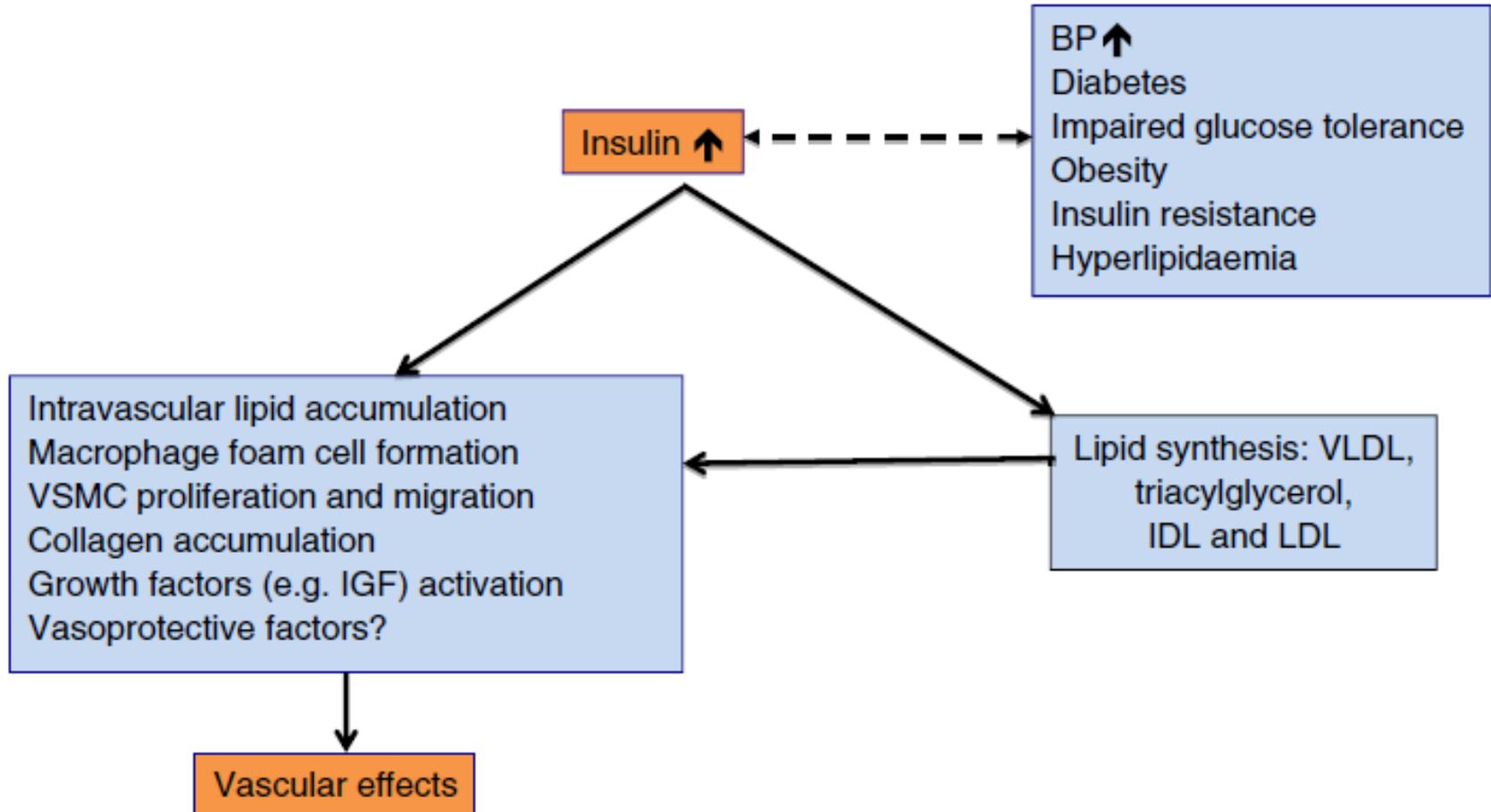
Insulina y RCV: Epidemiología

- Estudio Busselton (1979) → TTOG, glucosa a la hora, mayor mortalidad por ECV
- Estudio Paris (1980) → Insulina en ayunas, índice insulina/glucosa, asociado a mayor riesgo de ECV
- Estudio Helsinki (1985) → insulina en ayunas y postprandial, mayor riesgo de muerte CV
- Estudio Gotemburgo (1992), Edinburgo (1992), indios Pima (1992) → No asociación entre insulina y ECV

Insulina y RCV: Epidemiología

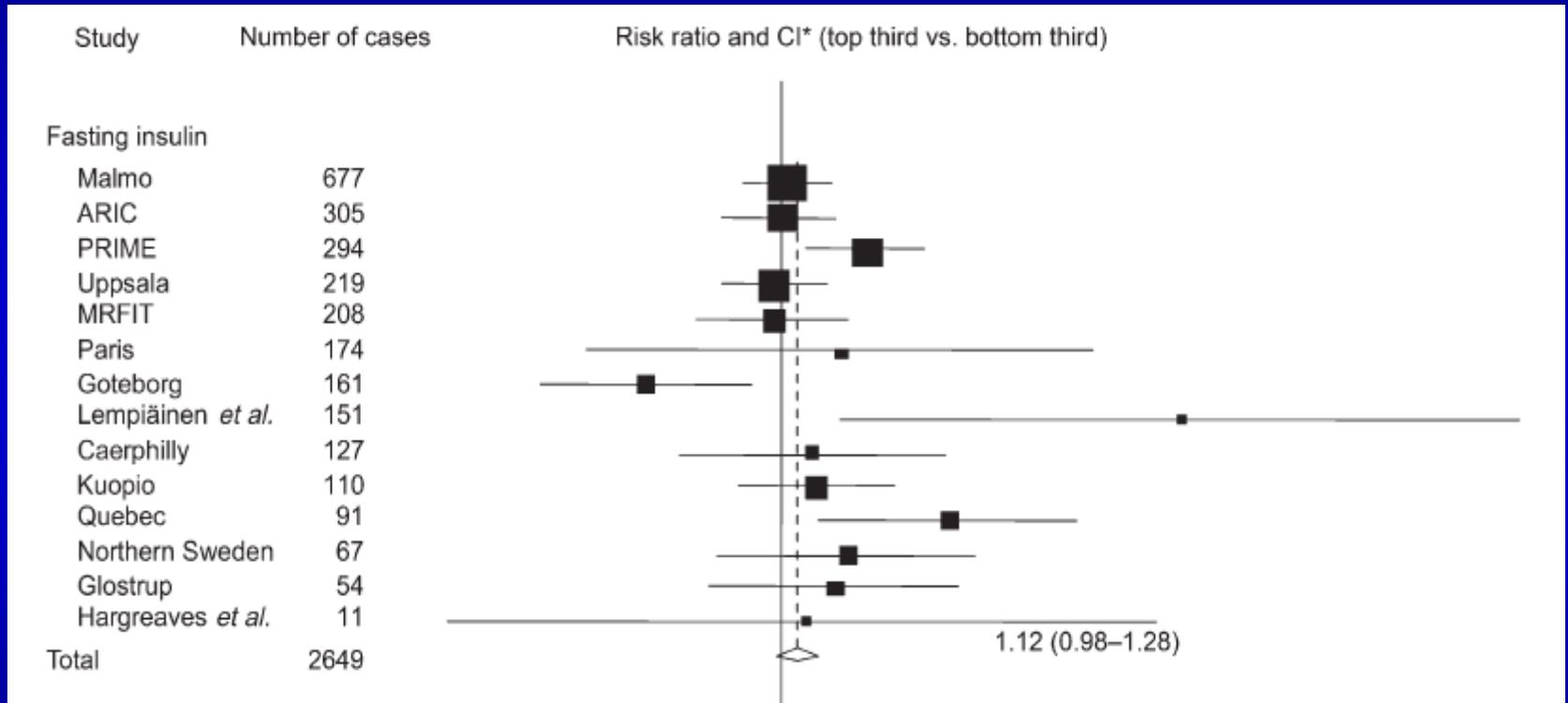
- Estudio Helsinki-seguimiento por 9.5 años (1985) → Asociación leve entre insulina postprandial y ECV
- Encuesta Bedford (1982) → Relación negativa entre insulina en ayunas y ECV
- Estudio Paris-seguimiento por 15 años (1991) → No se confirma asociación entre insulina en ayunas y ECV
- Estudio MRFIT (1994) → No diferencia entre pacientes con FRCV y controles
- Estudio San Antonio (1991) → Hiperinsulinemia presente con otros FRCV

Insulina: Efectos vasculares



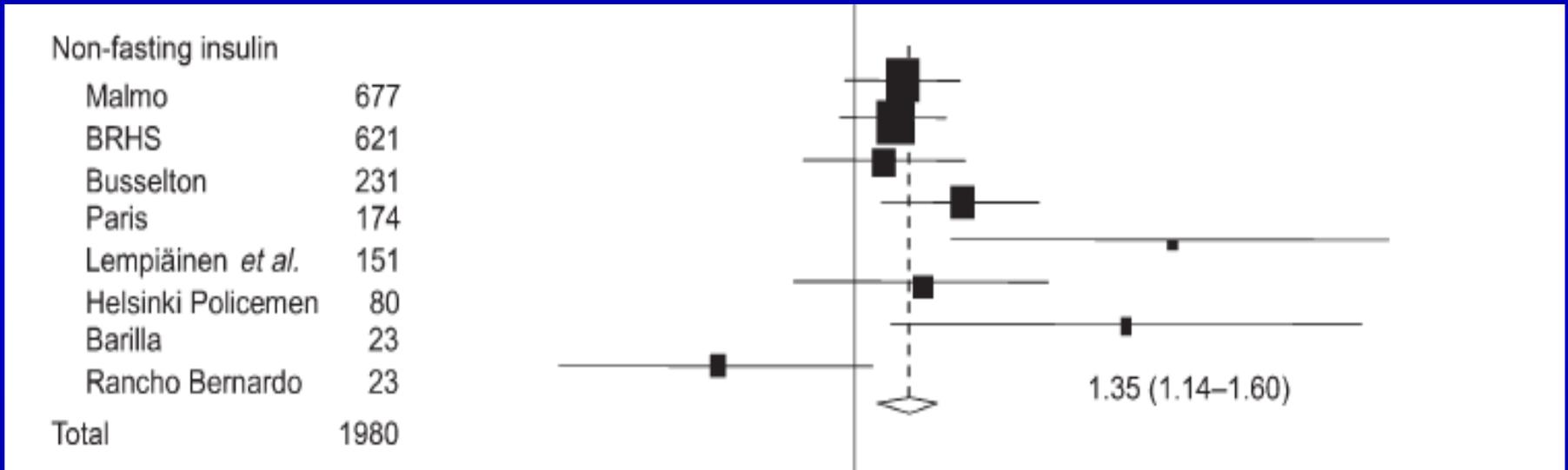
Insulina en ayunas y RCV

RR= 1.12 (0.98-1.28)



Insulina postprandial y RCV

RR= 1.35 (1.14-1.60)



Insulina y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular:

Estudios de seguimiento
Asociación débil con ECV (controversia)

Estudio ORIGIN:

Insulina Basal en Disglicemia y ECV

ORIGIN: Diseño del estudio

- Evaluar el efecto de la insulina basal glargina versus el cuidado estándar en el riesgo de eventos cardiovasculares
- También, adición de n-3 ácidos grasos versus placebo
- Diseño factorial 2 x 2

- Insulina glargina (noche), objetivo glicemia en ayunas 95 mg/dL (titulación semanal)
- Cuidado estándar, criterio médico o guías locales
- Resultados, muerte cardiovascular

N Engl J Med 2012, 367: 319

Am Heart J 2008; 155: 26

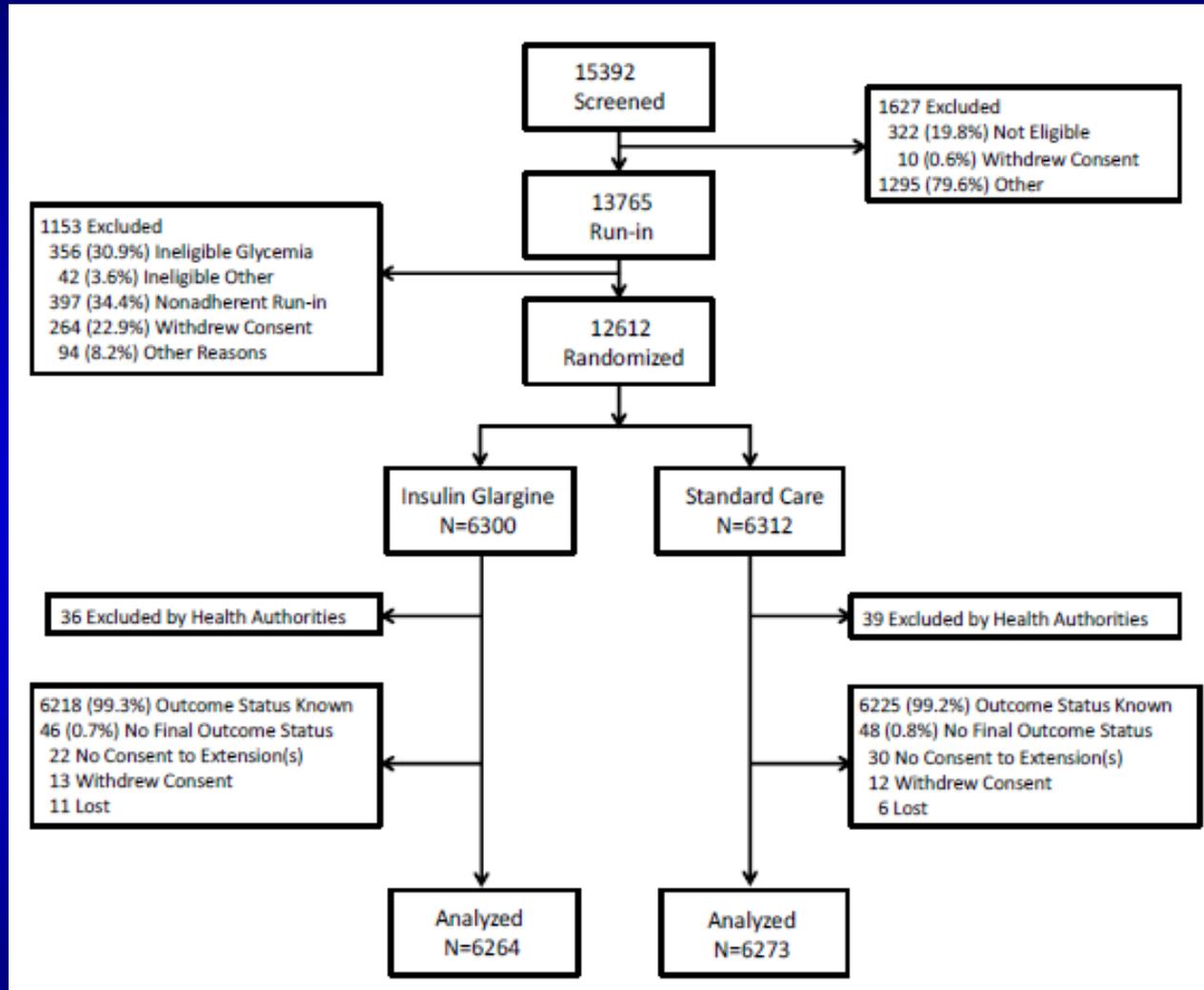
ORIGIN: Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres mayores a 50 años
- Diagnóstico reciente de ITG, GAA, diabetes tipo 2 de reciente diagnóstico
- Alto riesgo CV= IAM, ACV, revascularización, angina con isquemia, microalbuminuria, HVI, estenosis coronaria, carotídea o arterial de MMII, ABI <0.9
- Cuidado estándar= Dieta, consejería, hasta dos hipoglicemiantes (metformina y SU), insulina (no glargina)

N Engl J Med 2012, 367: 319

Am Heart J 2008; 155: 26

Estudio ORIGIN



N Engl J Med 2012; 367: 319 (Apéndice)

Estudio ORIGIN: características basales

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Participants.*

Characteristic	Insulin Glargine (N = 6264)	Standard Care (N = 6273)
Demographic and clinical characteristics		
Age — yr	63.6±7.8	63.5±7.9
Female sex — no. (%)	2082 (33.2)	2304 (36.7)
Prior cardiovascular event — no. (%)†	3712 (59.3)	3666 (58.4)
Prior myocardial infarction — no. (%)	2221 (35.5)	2208 (35.2)
Prior stroke — no. (%)	805 (12.9)	851 (13.6)
Hypertension — no. (%)	4974 (79.4)	4989 (79.5)
Current smoker — no. (%)	781 (12.5)	771 (12.3)
Any albuminuria — no. (%)	939 (15.0)	985 (15.7)
Ankle-brachial index ≤0.9 — no. (%)	470 (7.5)	501 (8.0)
Glycemic characteristics		
Prior diabetes		
Use of oral glucose-lowering agent — no. (%)	3748 (59.8)	3692 (58.9)
No use of diabetes drugs — no. (%)	1414 (22.6)	1467 (23.4)
New diabetes — no. (%)	365 (5.8)	395 (6.3)
Impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose — no. (%)	735 (11.7)	717 (11.4)
Duration of diabetes — yr	5.5±6.1	5.3±5.9
Fasting plasma glucose — mg/dl		
Median	125	124
Interquartile range	109–148	108–148
Glycated hemoglobin — %		
Median	6.4	6.4
Interquartile range	5.8–7.2	5.8–7.2
Glycemic drugs		
Metformin — no. (%)	1694 (27.0)	1741 (27.8)
Sulfonylurea — no. (%)	1901 (30.3)	1810 (28.9)
Other — no. (%)	173 (2.8)	178 (2.8)

Estudio ORIGIN:

Características basales

- Edad, 63 años
- Antecedente ECV, 59% (IAM, 35%, ACV, 13%)
- HTA, 79%, tabaquismo, 12%, albuminuria, 15%
- DM2 establecida, 59%; DM2 recién diagnosticada, 6%;
GAA y/o ITG, 11%
- HbA1c, 6.4%; glicemia, 125 mg/dL

Estudio ORIGIN: características basales

Table 1. (Continued.)

Characteristic	Insulin Glargine (N= 6264)	Standard Care (N= 6273)
Nonglycemic cardiovascular risk factors		
Systolic blood pressure — mm Hg	146±22	146±22
Diastolic blood pressure — mm Hg	84±12	84±12
Weight — kg	83.3±16.8	83.1±17.3
Body-mass index‡	29.8±5.2	29.9±5.3
Waist-to-hip ratio		
Men	0.99±0.09	0.98±0.09
Women	0.90±0.09	0.90±0.09
Total cholesterol — mg/dl	190±46	189±46
LDL cholesterol — mg/dl	113±40	112±40
HDL cholesterol — mg/dl	46±12	46±12
Triglycerides — mg/dl		
Median	140	142
Interquartile range	98–196	97–195
Creatinine — mg/dl	1.0±0.2	1.0±0.2
Urinary albumin-to-creatinine ratio§		
Median	5.2	5.1
Interquartile range	2.5–18.8	2.5–18.6
Other drugs — no. (%)		
Statin	3373 (53.8)	3367 (53.7)
Thiazide diuretic	1147 (18.3)	1224 (19.5)
ACE inhibitor or ARB	4330 (69.1)	4351 (69.4)
Beta-blocker	3273 (52.3)	3325 (53.0)
Other blood-pressure drug	2567 (41.0)	2577 (41.1)
Antiplatelet drug	4296 (68.6)	4370 (69.7)

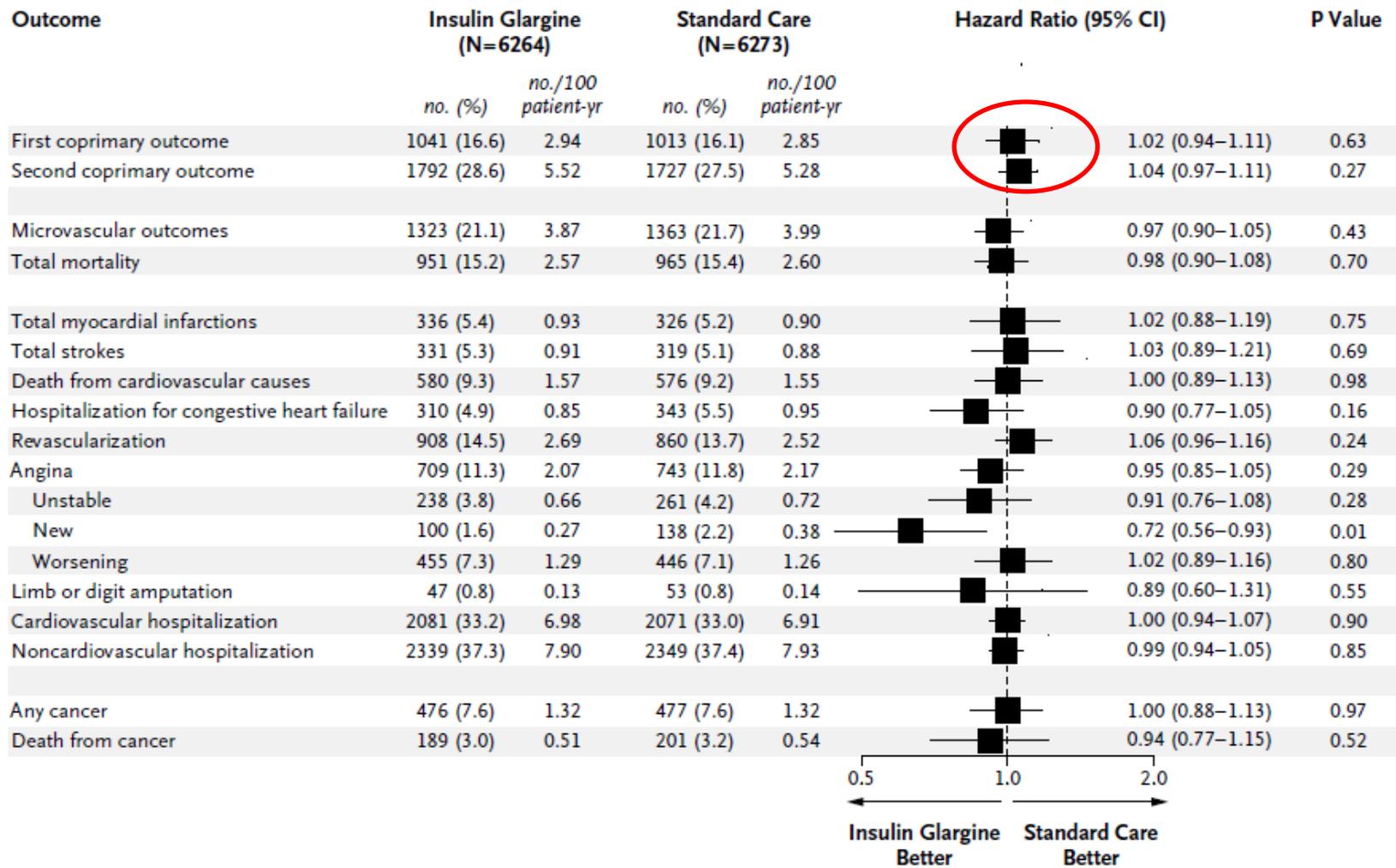
Estudio ORIGIN:

Uso de insulina, glicemia y HbA1c

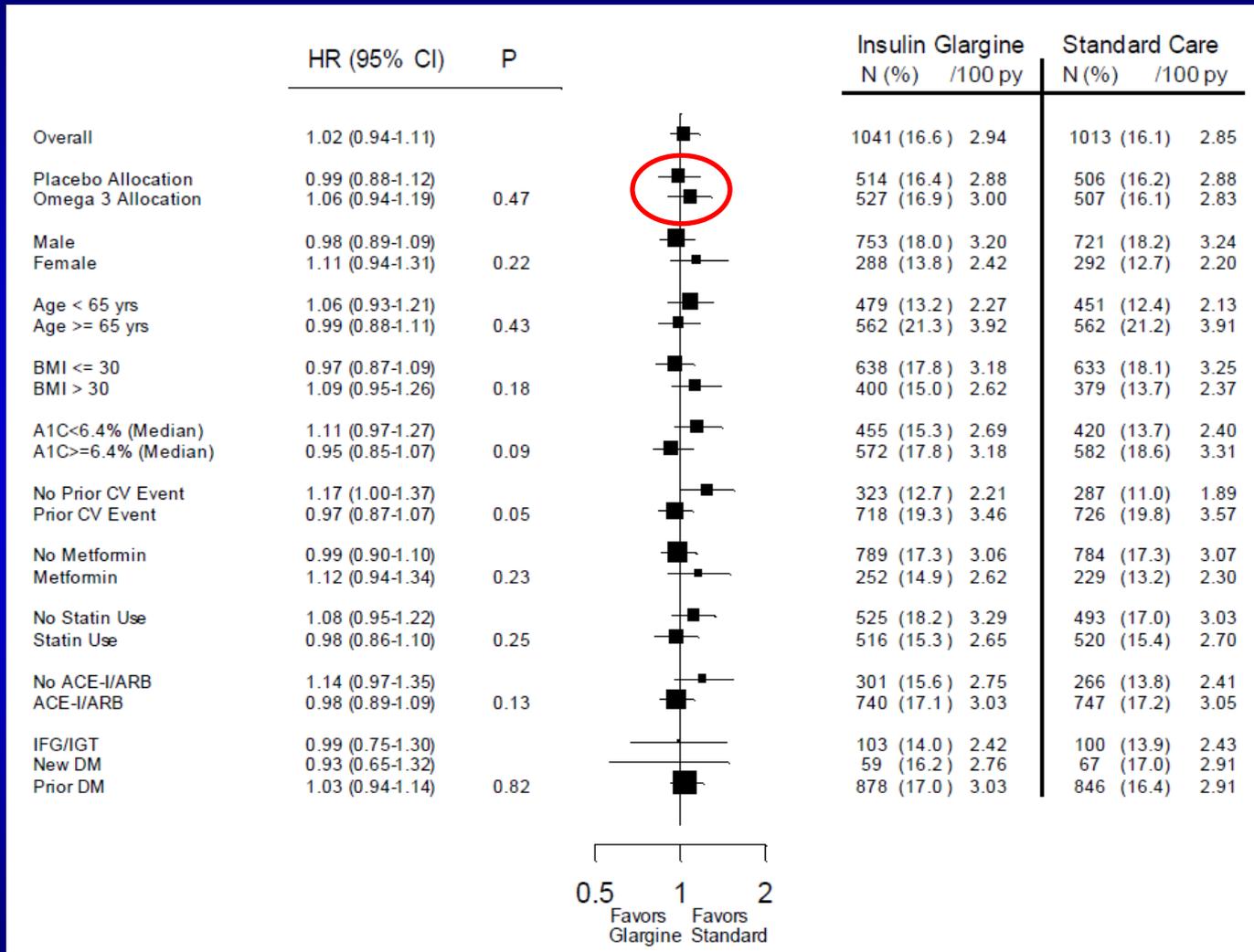
Table 2. Insulin Use and Glycemic Indexes during the Trial.*

Time	Insulin Use†		Fasting Plasma Glucose				Glycated Hemoglobin			
	Insulin Glargine number/total number (percent)	Standard Care	Insulin Glargine		Standard Care		Insulin Glargine		Standard Care	
			median	IQR	median	IQR	median	IQR	median	IQR
			mg/dl				percent			
Baseline	6264/6264 (100.0)	0	125	109–148	124	108–148	6.4	5.8–7.2	6.4	5.8–7.2
1 yr	5636/6140 (91.8)	110/6155 (1.8)	93	82–106	NA		5.9	5.5–6.4	6.2	5.7–6.9
2 yr	5398/6019 (89.7)	208/6021 (3.5)	90	79–104	119	103–142	6.0	5.5–6.5	6.3	5.8–6.9
3 yr	5190/5850 (88.7)	305/5871 (5.2)	90	80–103	NA		6.0	5.6–6.6	6.4	5.8–7.0
4 yr	4953/5684 (87.1)	400/5705 (7.0)	91	81–105	NA		6.1	5.7–6.7	6.4	5.9–7.1
5 yr	4719/5522 (85.5)	494/5519 (9.0)	92	81–108	NA		6.2	5.7–6.8	6.5	6.0–7.2
6 yr	3281/3929 (83.5)	392/3925 (10.0)	94	82–110	NA		6.3	5.8–6.9	6.5	6.0–7.2
7 yr	713/853 (83.6)	99/865 (11.4)	94	81–113	NA		6.2	5.8–6.8	6.5	6.0–7.1

Estudio ORIGIN: Resultados

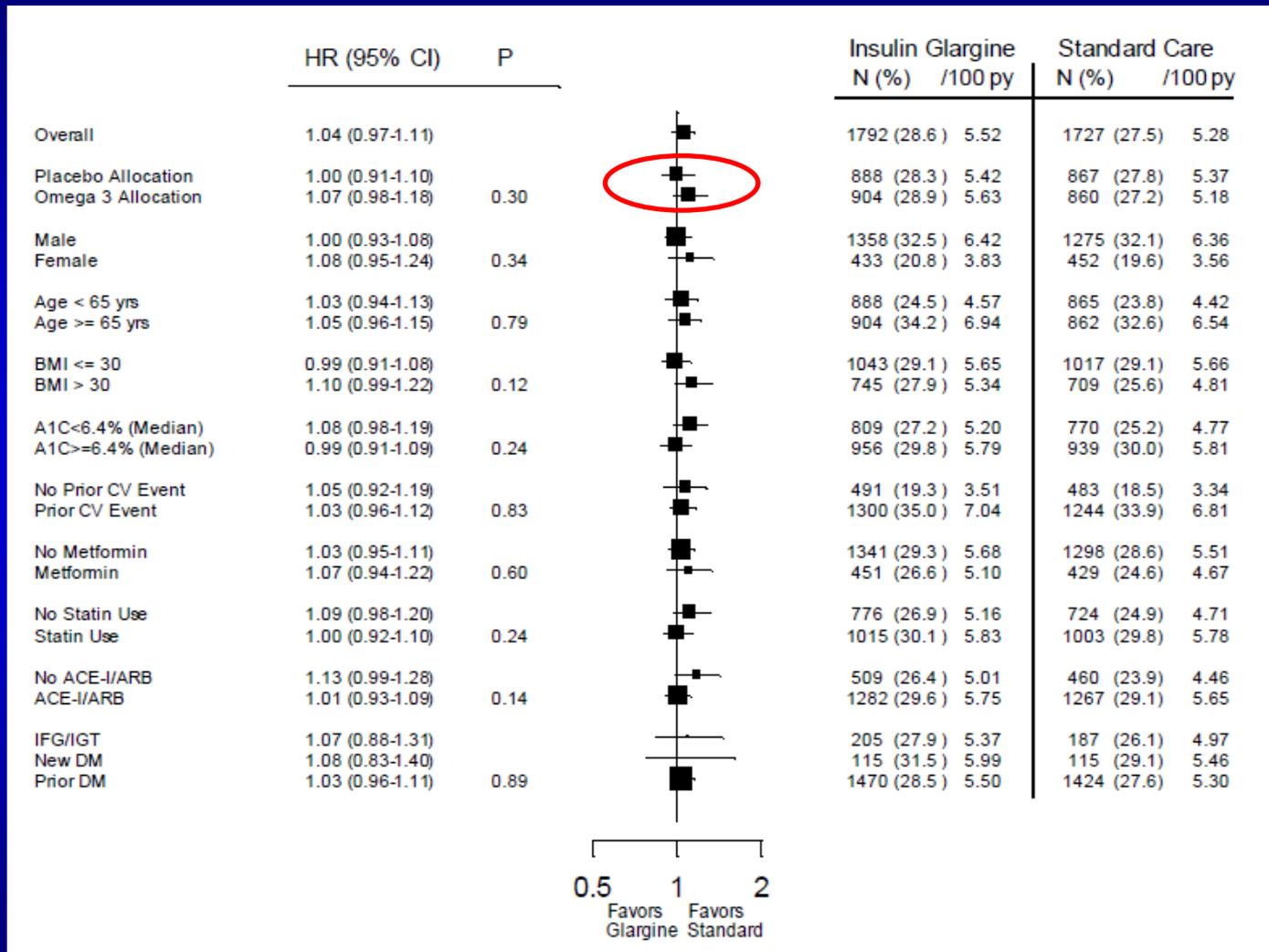


Estudio ORIGIN: Resultados (1er)



N Engl J Med 2012; 367: 319 (Apéndice)

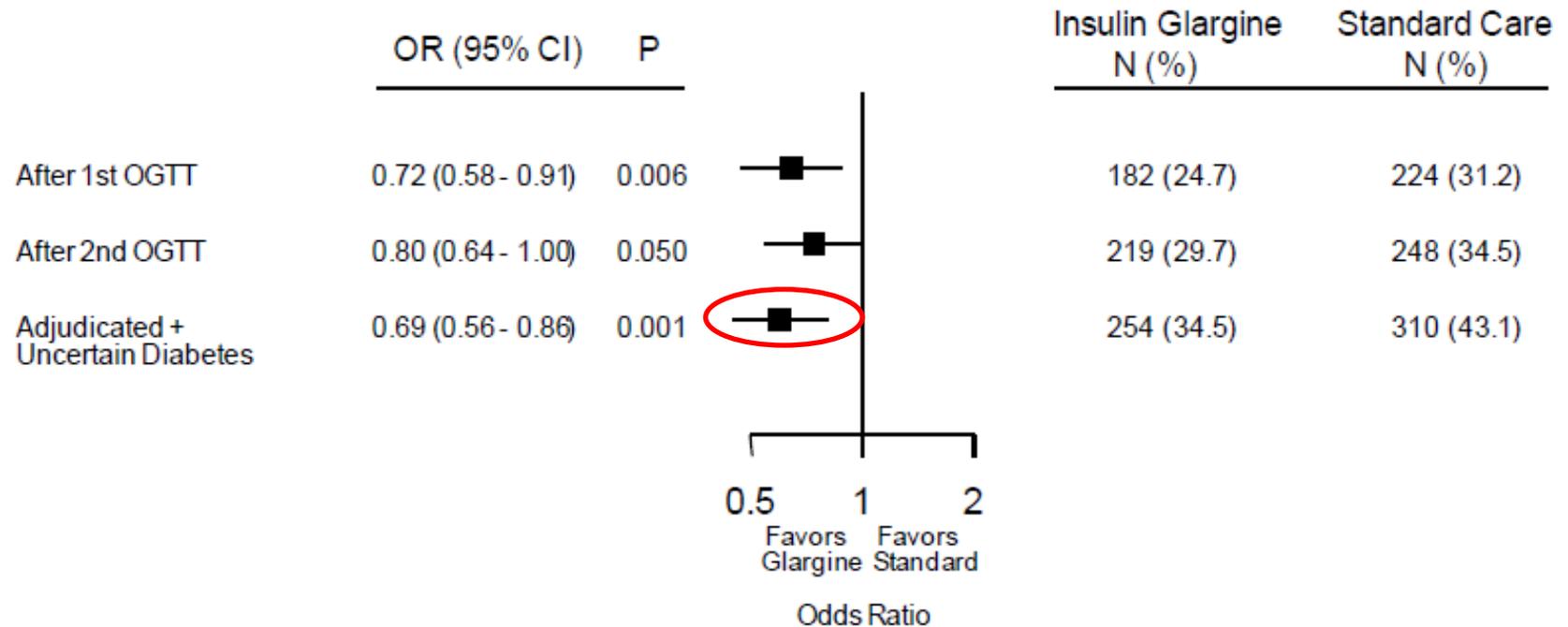
Estudio ORIGIN (2do)



N Engl J Med 2012; 367: 319 (Apéndice)

Estudio ORIGIN

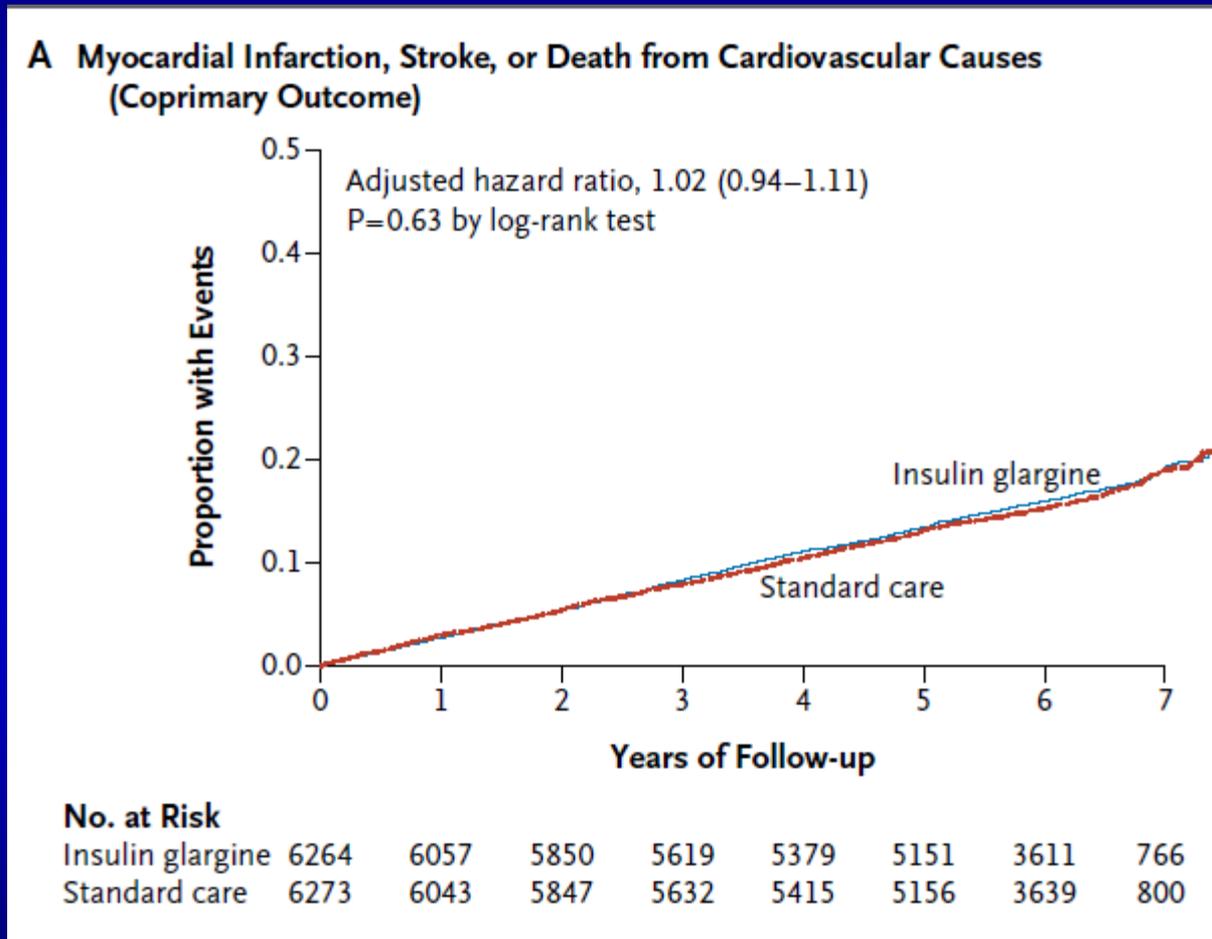
Debut de diabetes



N Engl J Med 2012; 367: 319 (Apéndice)

Estudio ORIGIN

No diferencia entre glargina versus cuidado estándar



N Engl J Med 2012; 367: 319

Estudio ORIGIN

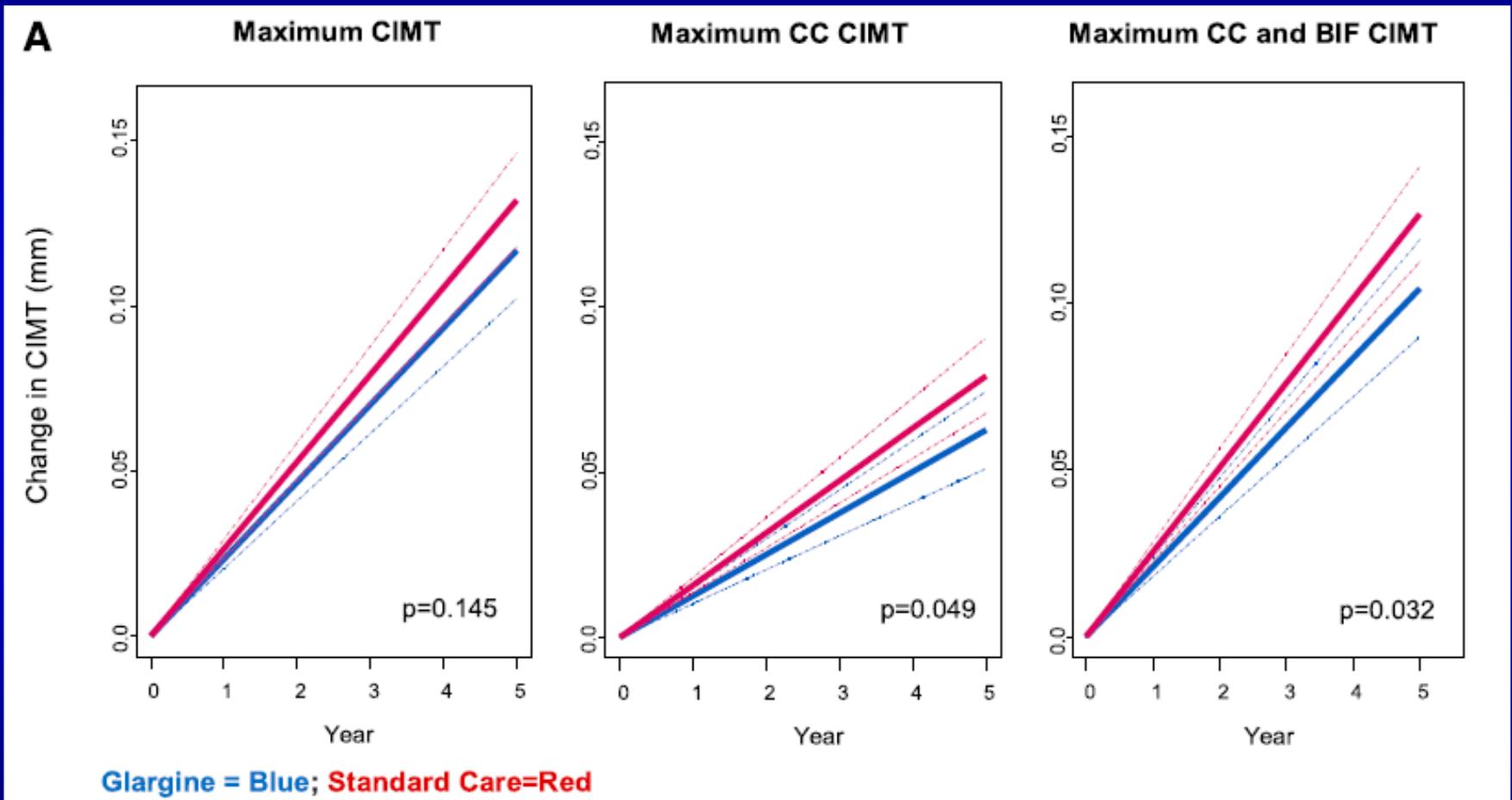
Glargina asociada a hipoglicemia

Table 3. Incidence of a First Episode of Severe Hypoglycemia.

Variable	Insulin Glargine (N = 6264)	Standard Care (N = 6273)	P Value
Severe hypoglycemia*			
Participants with ≥ 1 episode — no. (no./100 person-yr)	359 (1.00)	113 (0.31)	<0.001
Total episodes during follow-up — no.	457	134	
Confirmed nonsevere symptomatic hypoglycemia†			
Participants with ≥ 1 episode — no. (no./100 person-yr)	2614 (9.83)	904 (2.68)	<0.001
Episodes/yr in participants with ≥ 1 episode — median (interquartile range)	0.5 (0.2–1.4)	0.3 (0.2–0.8)	<0.001
Participants with no confirmed episodes during follow-up — no. (%)	3650 (58.3)	5369 (85.6)	<0.001
Any nonsevere symptomatic hypoglycemia			
Participants with ≥ 1 episode — no. (no./100 person-yr)	3575 (16.72)	1580 (5.16)	<0.001
Episodes/yr in participants with ≥ 1 episode — median (interquartile range)	1.1 (0.4–3.1)	0.5 (0.2–1.3)	<0.001
Participants with no episodes during follow-up — no. (%)	2689 (42.9)	4693 (74.8)	<0.001

Estudio ORIGIN

Glargina no disminuye el CIMT



Estudio ORIGINAL (ORIGIN and Legacy Effect)

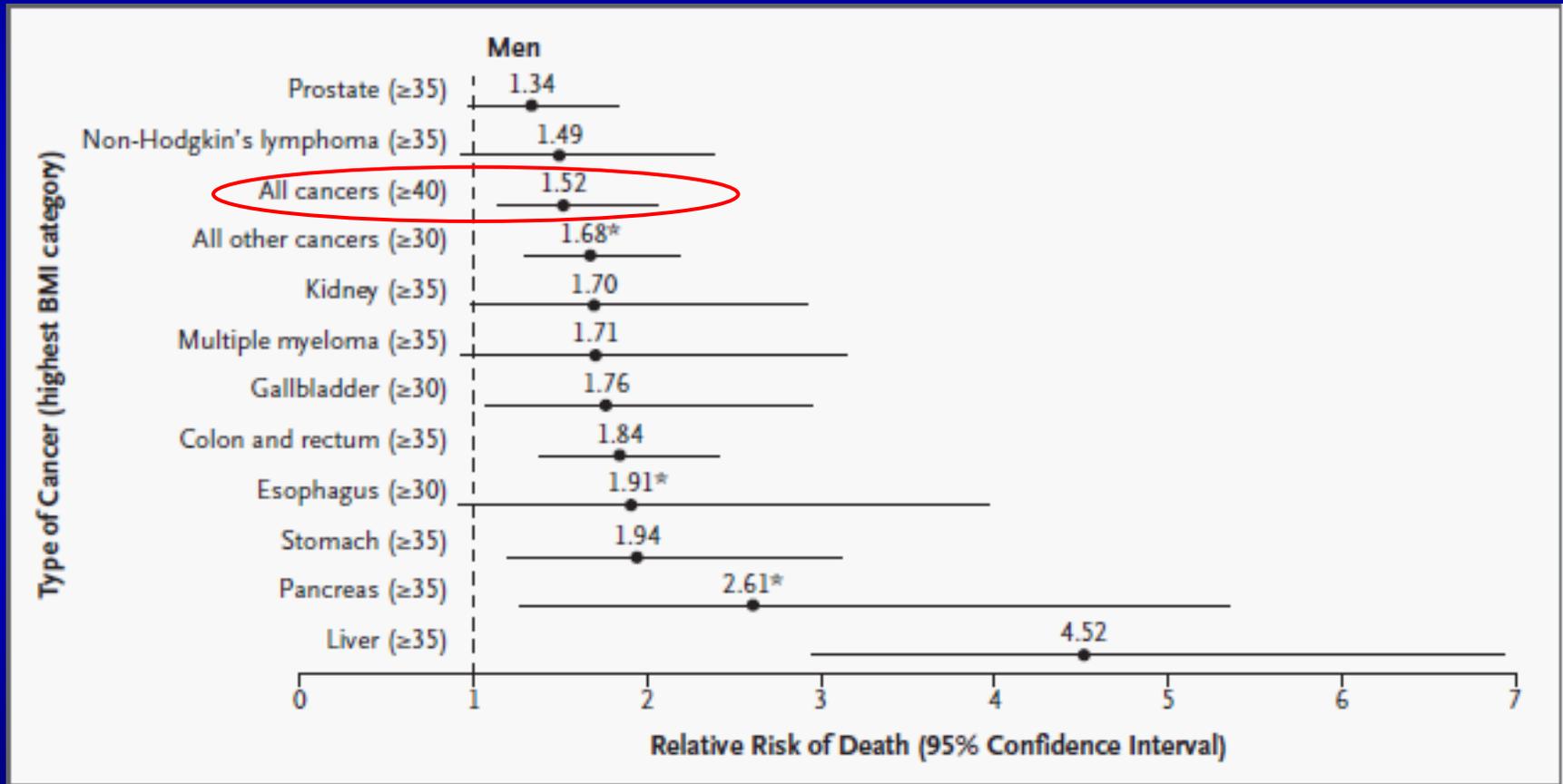
- Estudios previos en DM2 → En el seguimiento a largo plazo, persistencia del efecto de la intervención o aparición de nuevos eventos cardiovasculares
- A pesar de no haber diferencia entre los dos grupos en el seguimiento a largo plazo (efecto legado)
- Objetivo → Seguimiento observacional de los pacientes del estudio ORIGIN (8000) por dos años (Marzo 2014), respecto a MACE
- Intervención → No tratamiento activo, contactos anuales

Obesidad, Diabetes tipo 2 y Cáncer:

Epidemiología y mecanismos de daño

IMC y Mortalidad por Cáncer

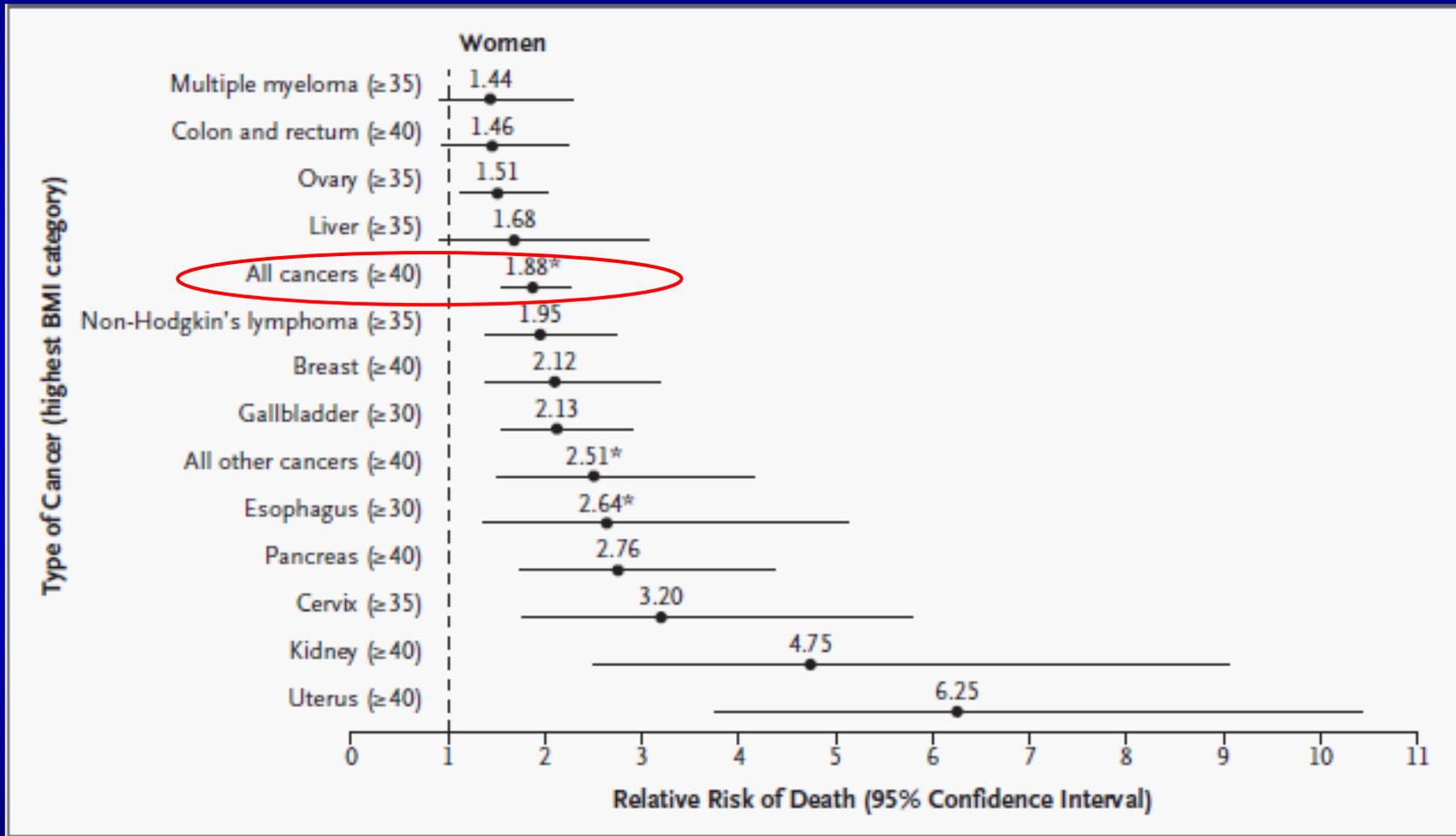
404576 hombres, 16 años de seguimiento (RR= 1.52)



Calle EE et al. N Engl J Med 2003; 348: 1625

IMC y Mortalidad por Cáncer

495477 mujeres, 16 años de seguimiento (RR= 1.88)



Calle EE et al. N Engl J Med 2003; 348: 1625

Obesidad y riesgo de cáncer

Study	Cancer Site	Relative Risk
The Million Women Study		
Women (BMI> 30kg/m ²)	All cancers combined	Incidence 1.12 (95% CI 1.09 to 1.14)
Cancer Prevention Study II		
Men (BMI> 40 kg/m ²)	All cancers combined	Mortality 1.52 (95% CI 1.13 to 2.05)
Cancer Prevention Study II		
Women (BMI> 40 kg/m ²)	All cancers combined	Mortality 1.62 (95% CI 1.40 to 1.87)

Mujeres= RR 1.12 (IMC >30), RR= 1.62 (IMC >40)

Hombres= RR 1.52 (IMC >40)

Obesidad y riesgo de cáncer

Study	Cancer Site	Relative Risk (case control; cohort)
Larsson et al. 2007	Breast	1.80 (95% CI 1.05-1.32); 1.20 (95% CI 1.11-1.30)
Gallagher et al. 2010	Breast	1.20 (95% CI 1.12-1.28)
Kasper & Giovannucci 2006	Prostate	0.89 (95% CI 0.72-1.11); 0.81 (95% CI 0.71-0.92)
Gallagher et al. 2010	Prostate	0.84 (95% CI 0.76-0.93)
Gallagher et al. 2010	Liver	2.51 (95% CI 1.90-3.20)
Huxley et al. 2005	Pancreas	1.94 (95% CI 1.53-2.46); 1.73 (95% CI 1.59-1.88)
Gallagher et al. 2010	Pancreas	1.82 (95% CI 1.66-1.89)
Larsson et al. 2005	Colorectal	1.36 (95% CI 1.23-1.50); 1.29 (95% CI 1.16-1.43)
Gallagher et al. 2010	Colorectal	1.30 (95% CI 1.20-1.40)
Gallagher et al. 2010	Bladder	1.24 (95% CI 1.08-1.42)
Gallagher et al. 2010	NHL	1.19 (95% CI 1.04-1.35)
Gallagher et al. 2010	Endometrial	2.10 (95% CI 1.75-2.53)

Mayor riesgo de cáncer mama, hígado, páncreas, colorrectal, vejiga, LNH y endometrio

Cohen DH et al. Endocrine-Related Cancer 2012

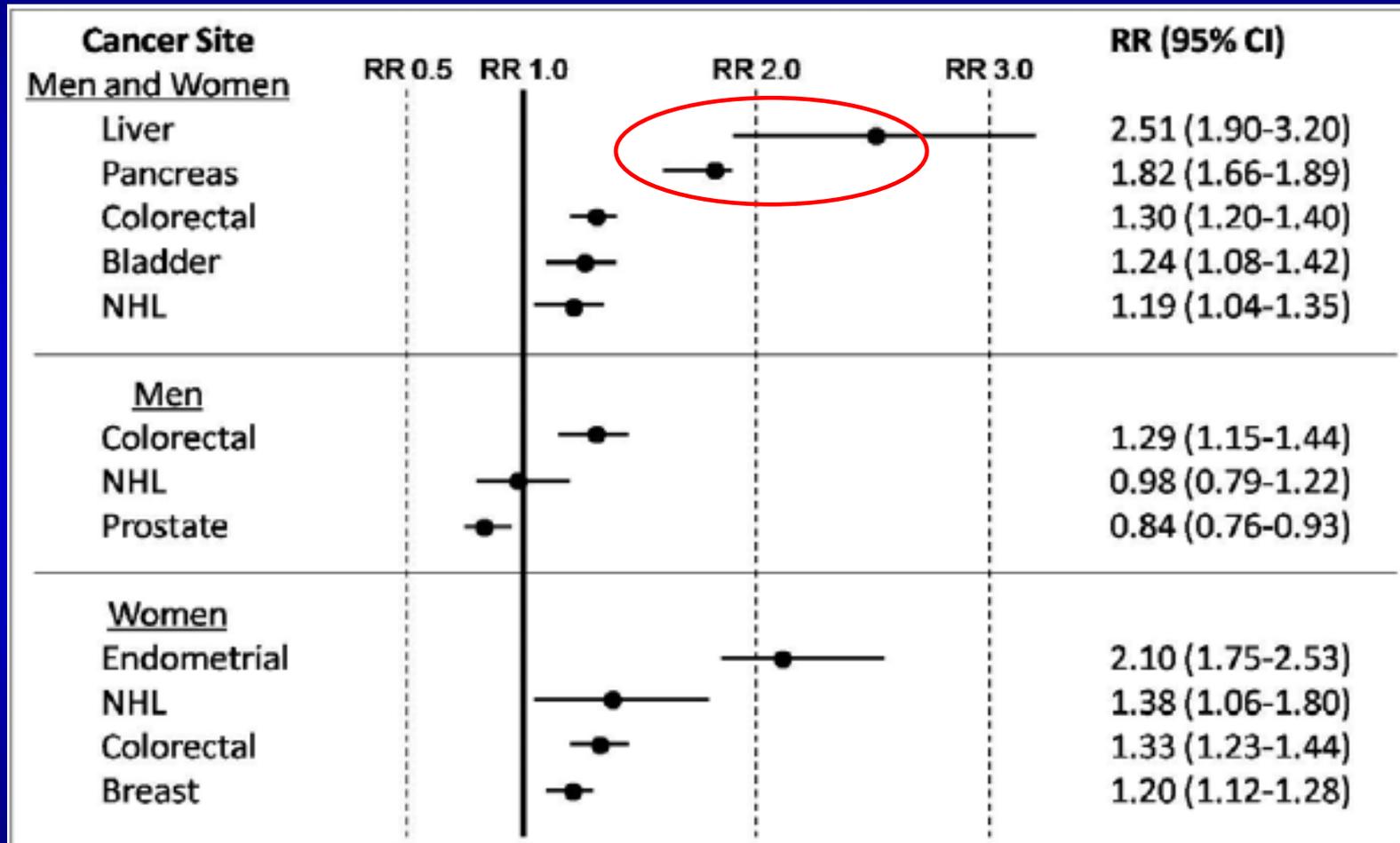
Riesgo de Cáncer en Pacientes Diabéticos

Table 1 Meta-analyses on the relative risk (RR) of cancer in different organs of diabetic patients

Cancer		RR (95% CI)
Liver (El-Serag <i>et al.</i> 2006)	13 case-control studies	2.50 (1.8–3.5)
	7 cohort studies	2.51 (1.9–3.2)
Pancreas (Huxley <i>et al.</i> 2005)	17 case-control studies	1.94 (1.53–2.46)
	19 cohort studies	1.73 (1.59–1.88)
Kidney ^a (Lindblad <i>et al.</i> 1999, Washio <i>et al.</i> 2007)	1 cohort study	1.50 (1.30–1.70)
	1 cohort study	2.22 (1.04–4.70)
Endometrium (Friberg <i>et al.</i> 2007)	13 case-control studies	2.22 (1.80–2.74)
	3 cohort studies	1.62 (1.21–2.16)
Colon-rectum (Larsson <i>et al.</i> 2005)	6 case-control studies	1.36 (1.23–1.50)
	9 cohort studies	1.29 (1.16–1.43)
Bladder (Larsson <i>et al.</i> 2006)	7 case-control studies	1.37 (1.04–1.80)
	3 cohort studies	1.43 (1.18–1.74)
Non-Hodgkin's lymphoma (Miri <i>et al.</i> 2008)	5 cohort studies	1.41 (1.07–1.88)
	11 case-control studies	1.12 (0.95–1.31)
Breast (Larsson <i>et al.</i> 2007)	5 case-control studies	1.18 (1.05–1.32)
	15 cohort studies	1.20 (1.11–1.30)
Prostate (Kasper & Giovannucci 2006)	9 case-control studies	0.89 (0.72–1.11)
	10 cohort studies	0.81 (0.71–0.92)

^aData on kidney cancer were not obtained from meta-analysis.

Meta-análisis: Riesgo de cáncer y diabetes



Factores de riesgo para Cáncer en Diabetes

Factors linking diabetes and cancer from the American Diabetes Association/American Cancer Society consensus report 2010

Nonmodifiable risk factors	Modifiable risk factors	Biological links
Age	Overweight/obesity	Hyperglycemia
Sex	Physical activity	Insulin
Race/ethnicity	Diet	IGF-1
		Estrogen and androgen bioavailability
		Cytokines

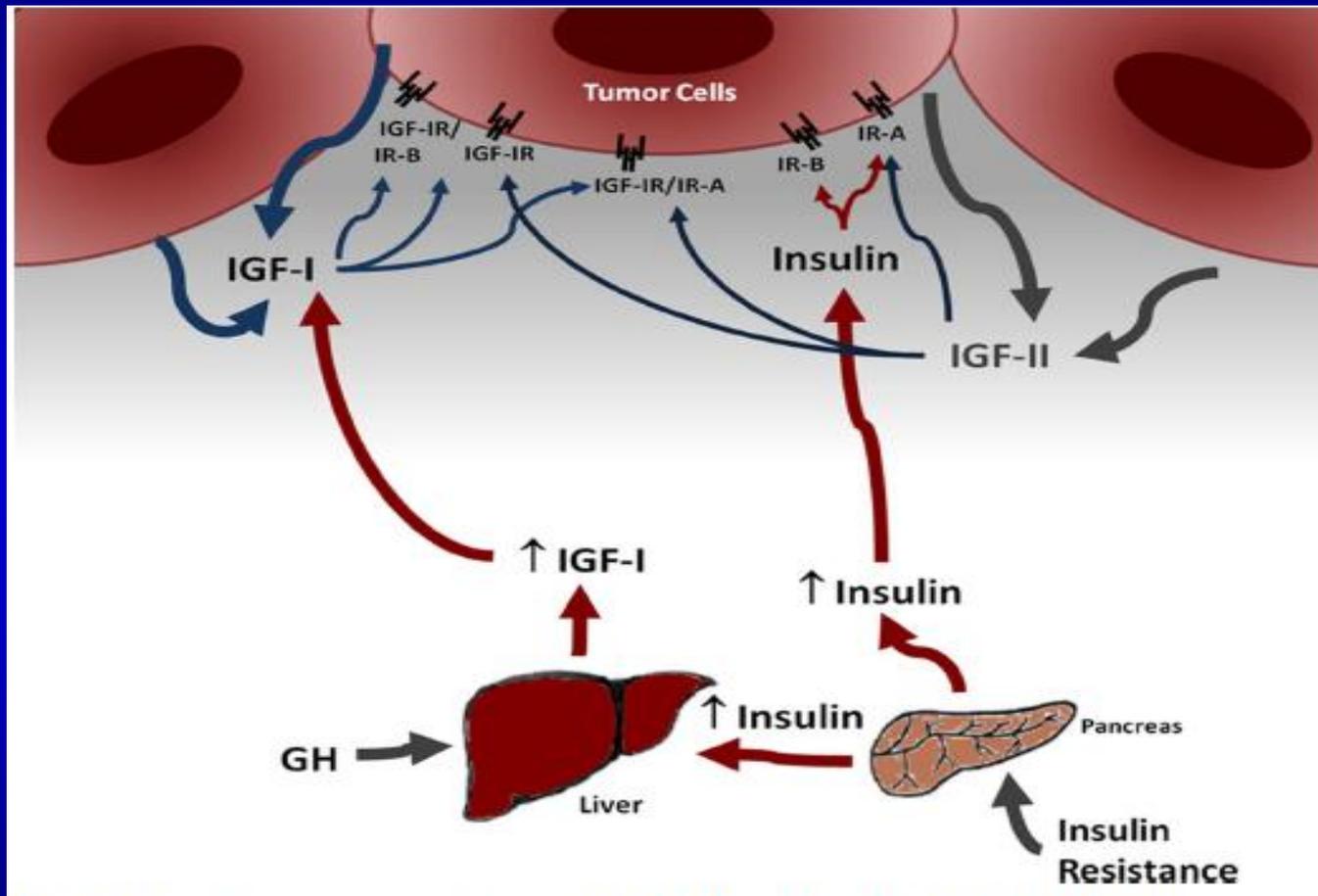
Mecanismos

- Resistencia a la insulina → Hiperinsulinemia → Aumento del IGF-1 y alteración en el sistema IGFBP
- Insulina → Efectos metabólicos
- IGF-1 → Crecimiento y proliferación
- Evidencia de modelos animales y líneas celulares

Gallagher EJ, et al. Ann N Y Acad Sci 2011; 1243: 68

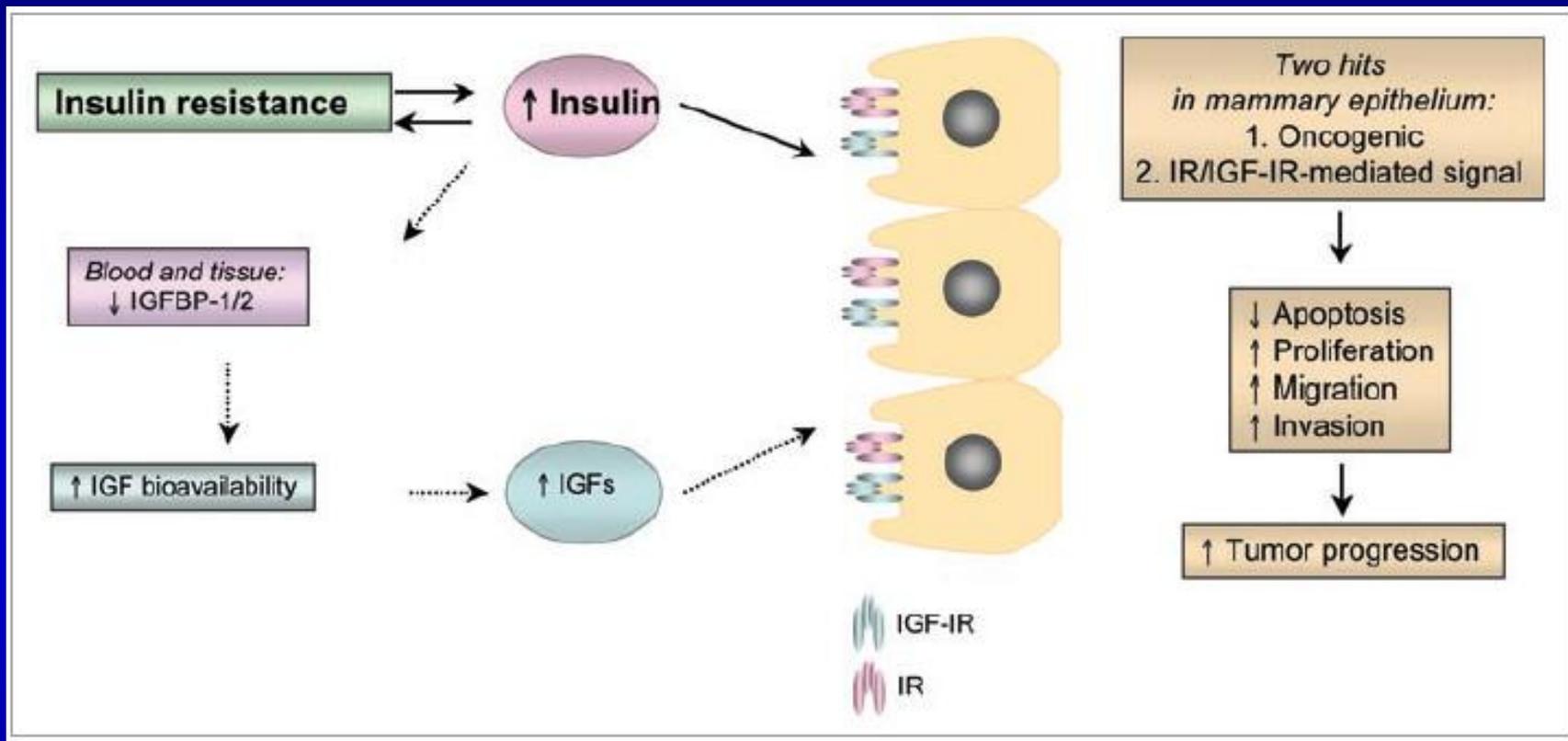
Gallagher EJ et al. Endocr Pract 2010; 16: 864

Resistencia a la insulina y Cáncer



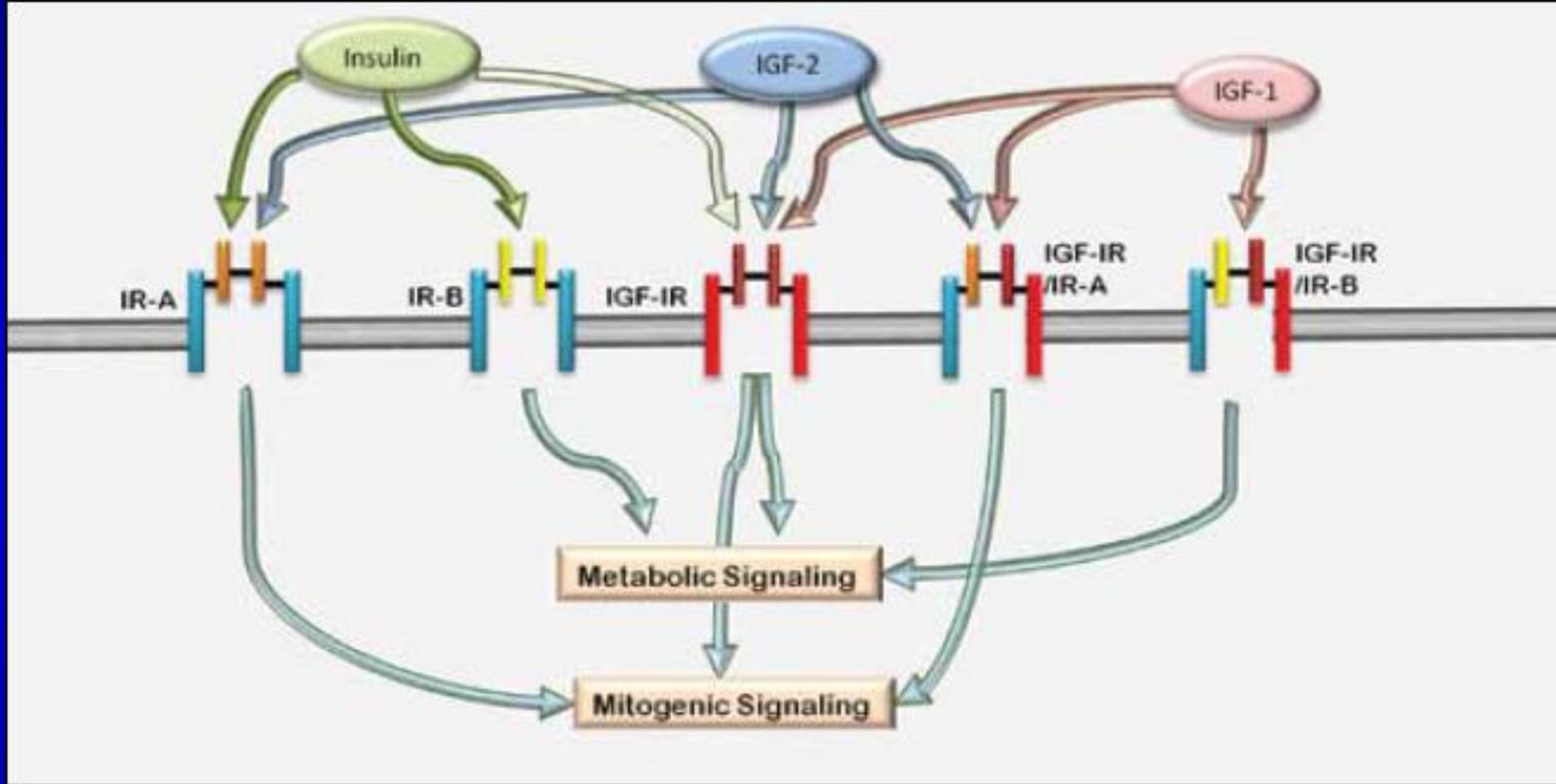
Gallagher EJ, et al. Endocrinology 2011; 152: 2546

Hiperinsulinemia y Cáncer



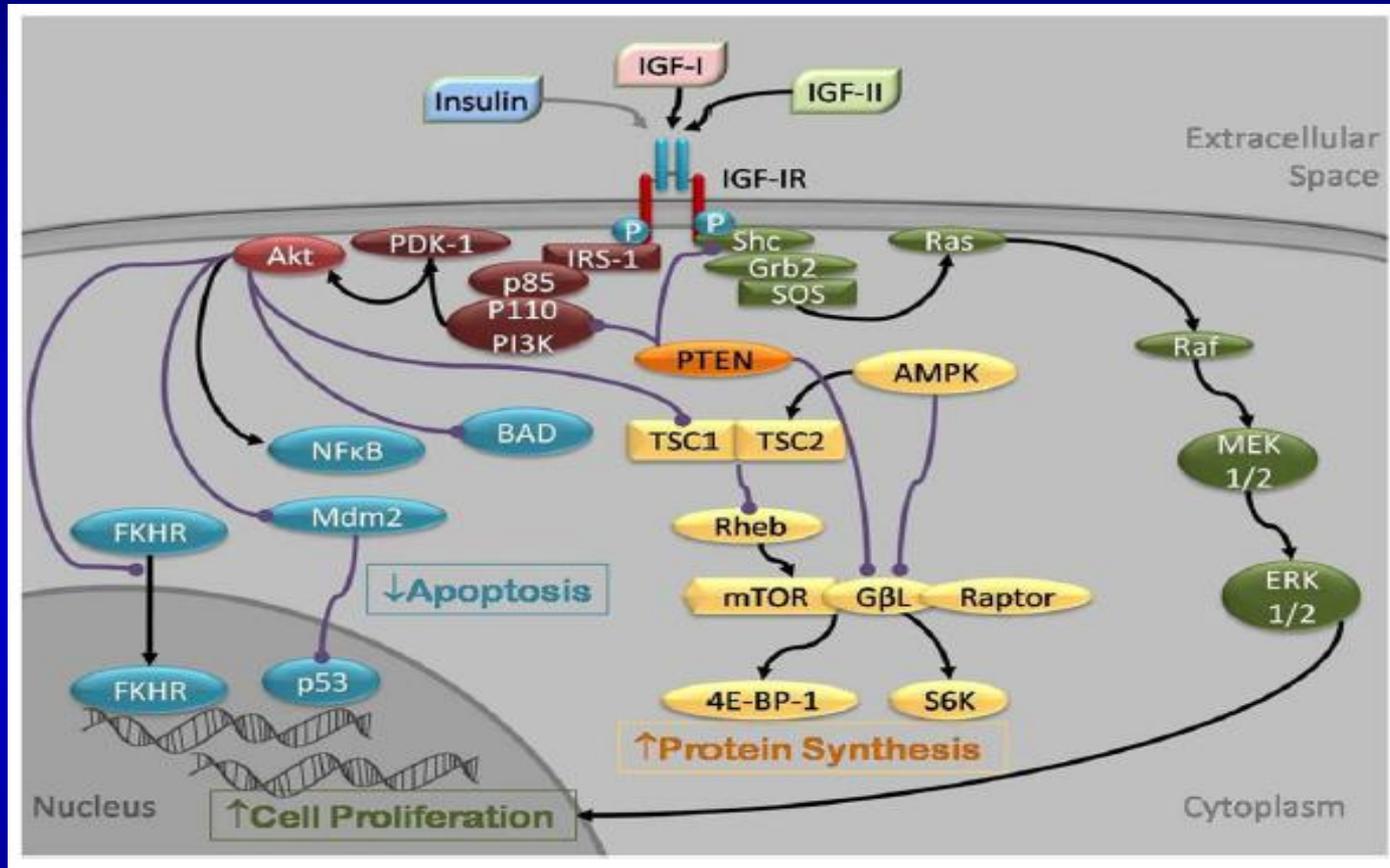
Hiperinsulinemia → Efecto directo (oncogenes y receptores) e indirectos (sistema IGF)

Receptores de insulina e IGF



Insulina, IGF-1 e IGF-2 → Pueden estimular vías proliferativas

IGF-IR: Interacciones



Obesidad, diabetes tipo 2 y cáncer:

Mayor riesgo de cáncer según IMC

Pacientes con DM2, mayor riesgo de cáncer de hígado
y páncreas (RR= 2.5)

Causa probable, hiperinsulinemia, aumento de IGF y
alteración IGFBP

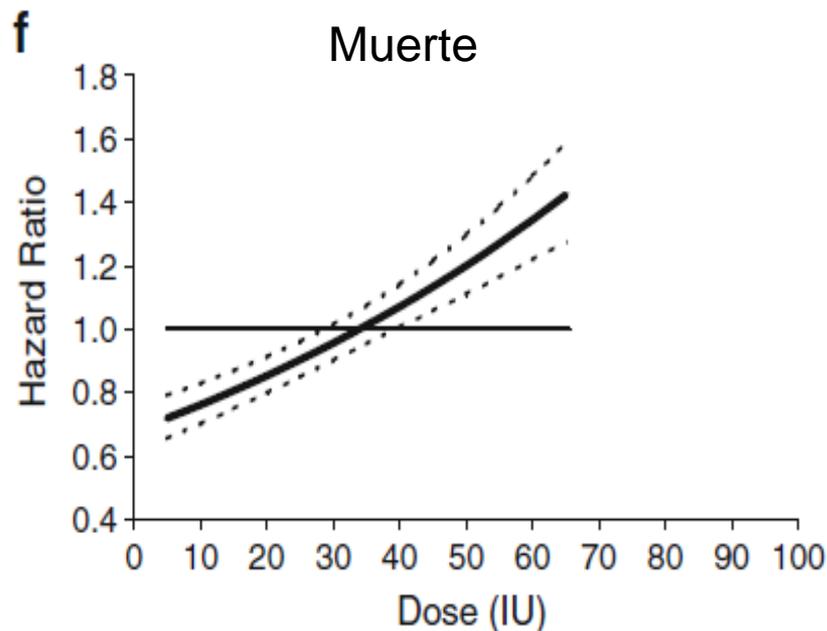
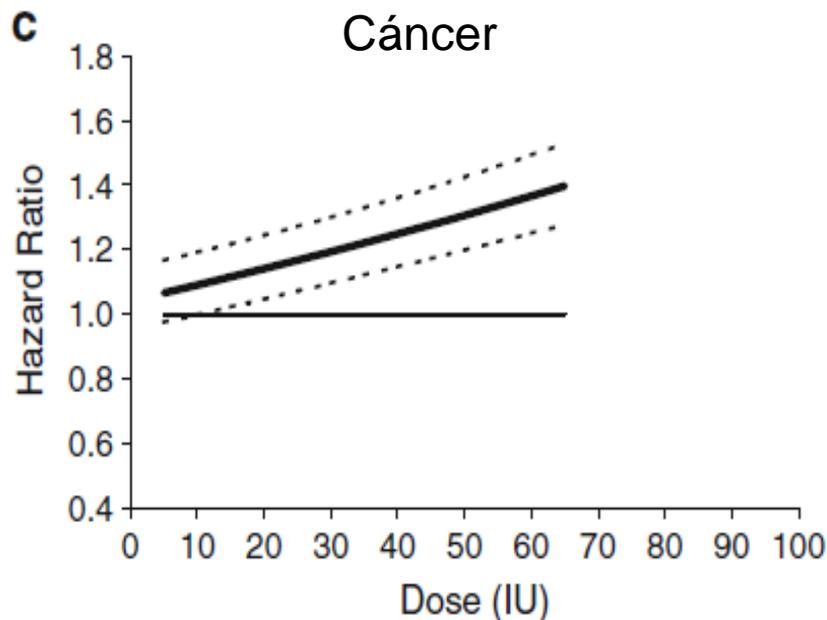
Insulina exógena y cáncer:

Estudios de asociación

Riesgo de Cáncer y Mortalidad en Pacientes con Diabetes Tratados con Insulina Glargina

127031 pacientes, seguimiento 1.63 años

HR= 1.09 (10IU/día), HR= 1.19 (30IU/día), HR= 1.31 (50IU/día)



Riesgo de Cáncer en Pacientes con Diabetes Tipo 2, según tipo de Tratamiento

62809 pacientes, >40 años

Covariate	HR	95% CI for HR		<i>p</i> value
		Lower	Upper	
Treatment ^a				
Sulfonylureas (Cohort 2)	1.36	1.19	1.54	<0.001
Metformin plus sulfonylureas (Cohort 3)	1.08	0.96	1.21	0.21
Insulin-based therapies (Cohort 4)	1.42	1.27	1.60	<0.001
Sex (female vs male)	0.88	0.81	0.97	0.01
Age at baseline (years)	1.04	1.04	1.05	<0.001
Smoked (ever vs never)	1.35	1.22	1.49	<0.001
Prior solid tumour cancer (yes vs no)	3.86	3.46	4.31	<0.001

Adición de Metformina a Insulina, HR= 0.54

Currie CJ et al. *Diabetologia* 2009; 52: 1766

Riesgo de Cáncer en Pacientes con Diabetes Tipo 2, según tipo de Tratamiento

Estudio Escocés, cohorte 36254 (fija), 12852 (nuevos)

Table 3 Total cancers by insulin glargine group in the fixed cohort

	Data presented as	Non-glargine insulin	Non-glargine plus glargine insulin		Insulin glargine only	
All cancers	<i>n</i> (%)	664 (2.1)	29 (0.8)		22 (4.9)	
	Incidence rate per 100 person-years	1.0	0.39		2.6	
Model 1 ^a (<i>n</i> =36,254)	HR (95% CI)	Reference	0.80 (0.55–1.17)	<i>p</i> =0.26	1.55 (1.01–2.37)	<i>p</i> =0.045
Model 2 ^b (<i>n</i> =36,254)	HR (95% CI)	Reference	0.80 (0.55–1.17)	<i>p</i> =0.26	1.56 (1.00–2.45)	<i>p</i> =0.052
Model 3 ^c (<i>n</i> =28,696)	HR (95% CI)	Reference	0.87 (0.59–1.30)	<i>p</i> =0.51	1.65 (1.03–2.66)	<i>p</i> =0.038
Model 4 ^d (<i>n</i> =21,813)	HR (95% CI)	Reference	0.88 (0.55–1.40)	<i>p</i> =0.58	1.73 (0.98–3.05)	<i>p</i> =0.057

Insulina exógena, SU y cáncer

- Estudios retrospectivos
- Sesgo de selección
- Efecto protector de metformina

- Insulina, estimula secreción de IGF-1, expresión de GH

Estudio ORIGIN:

Insulina glargina y riesgo de cáncer

Estudio ORIGIN: cáncer

Glargina, no mayor incidencia de cáncer

Table S4: Effect of Insulin Glargine vs. Standard Care on Cancer by Site

	HR (95%CI)	P	Insulin Glargine		Standard Care	
			N (%)	/100 p-y	N (%)	/100 p-y
Breast	1.01 (0.60, 1.71)	0.95	28 (0.4)	0.08	28 (0.4)	0.08
Lung	1.21 (0.87, 1.67)	0.27	80 (1.3)	0.22	66 (1.1)	0.18
Colon	1.09 (0.79, 1.51)	0.61	76 (1.2)	0.21	70 (1.1)	0.19
Prostate	0.94 (0.70, 1.26)	0.70	88 (2.1)	0.36	89 (2.2)	0.38
Melanoma	0.88 (0.44, 1.75)	0.71	15 (0.2)	0.04	17 (0.3)	0.05
Other	0.95 (0.80, 1.14)	0.59	233 (3.7)	0.64	245 (3.9)	0.67

N Engl J Med 2012; 367: 319 (Apéndice)

Conclusiones

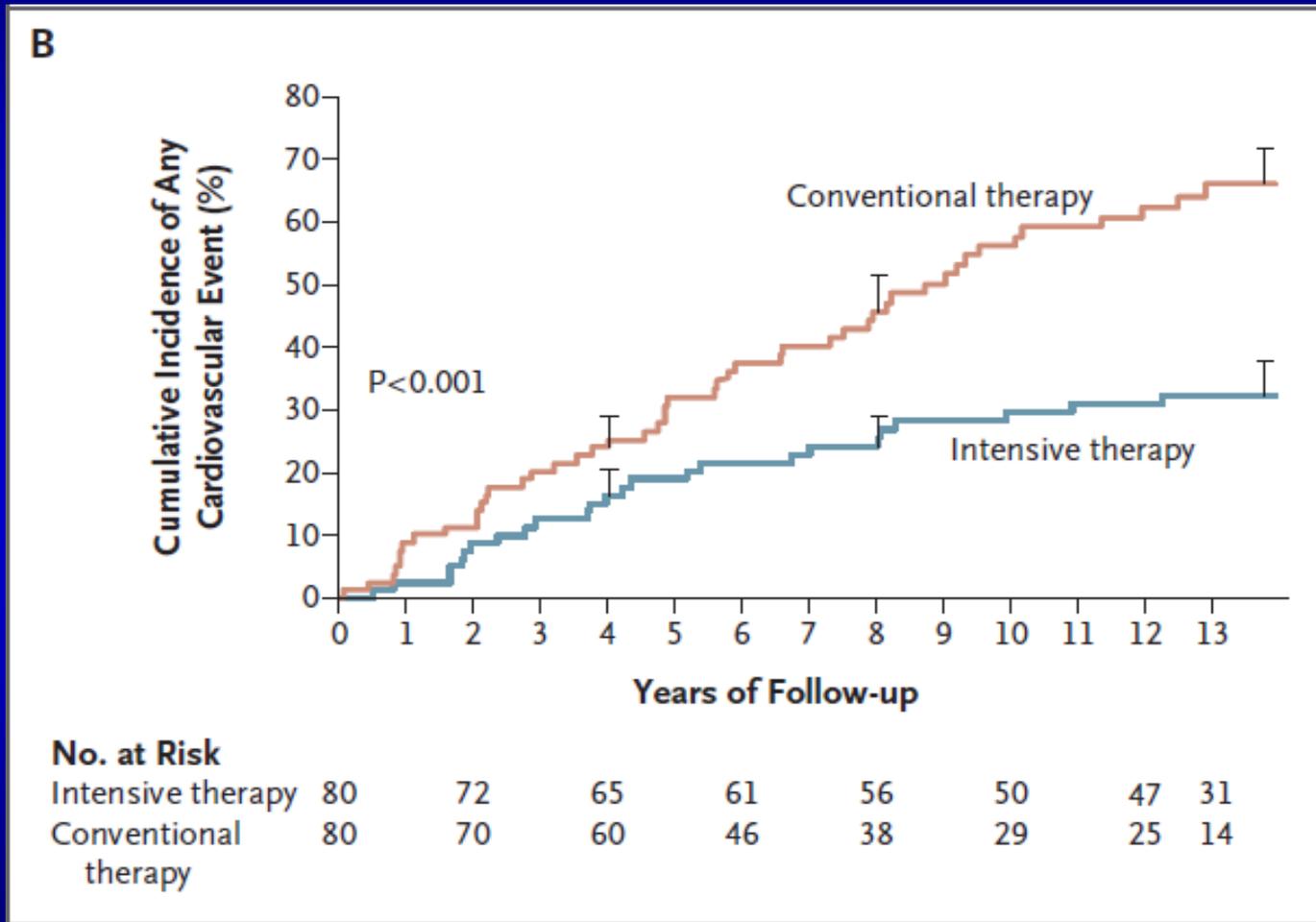
- Insulina no previene o aumenta los eventos cardiovasculares en pacientes con disglucemia
- No aumenta los casos de cáncer
- Asociada a mayor frecuencia de hipoglicemia y ganancia modesta de peso
- Previene la aparición de nuevos casos de diabetes
- Enfoque multifactorial para prevenir ECV (lípidos, PA, glucosa, cambios estilo de vida)
- Otras intervenciones más efectivas

Diabetes y riesgo de ECV:

Enfoque multifactorial

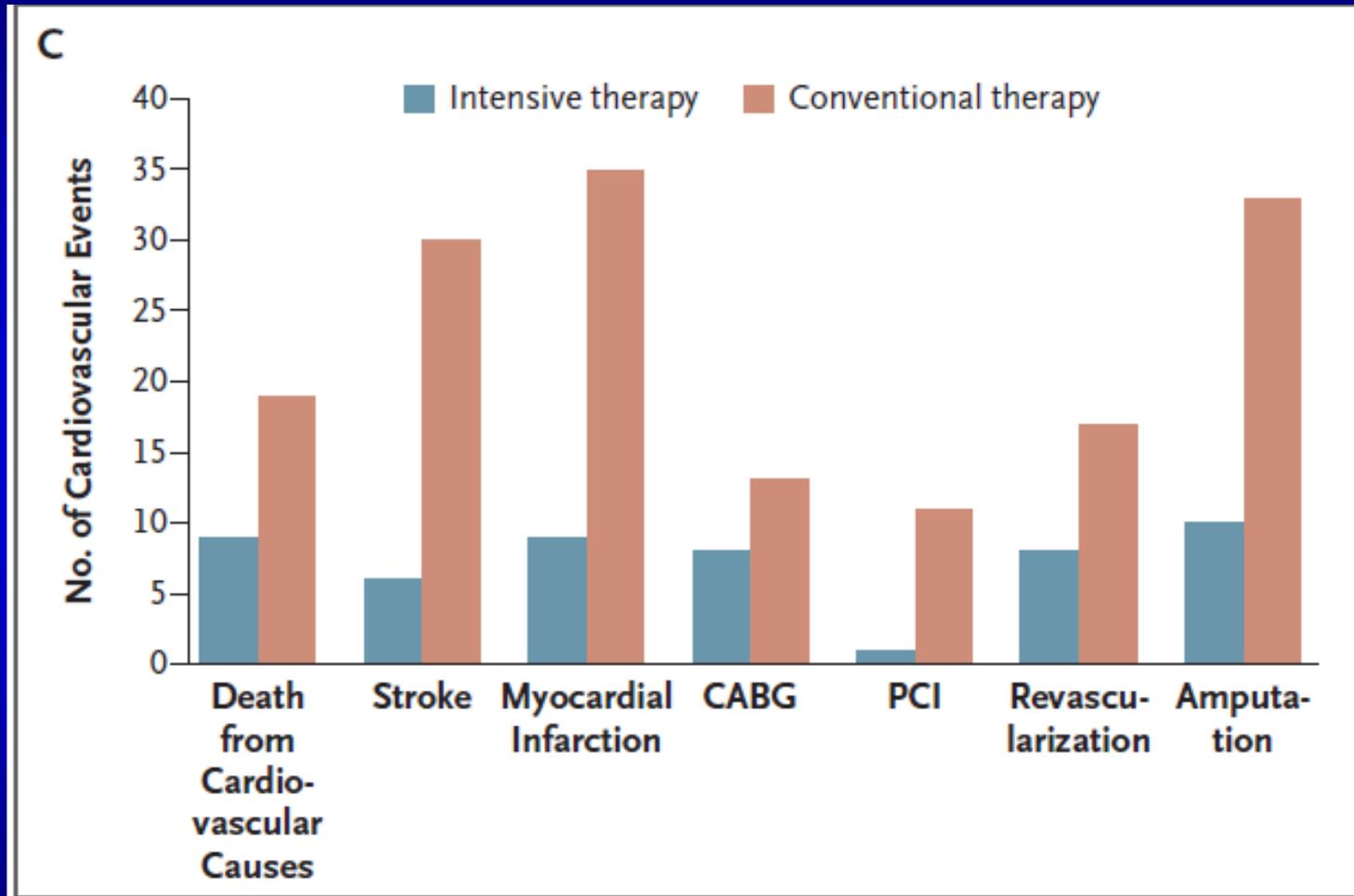
Estudio STENO-2:

Tratamiento multifactorial reduce eventos CV



Gaede P, et al. N Engl J Med 2008; 358: 580

Estudio STENO-2: Proporción de eventos CV



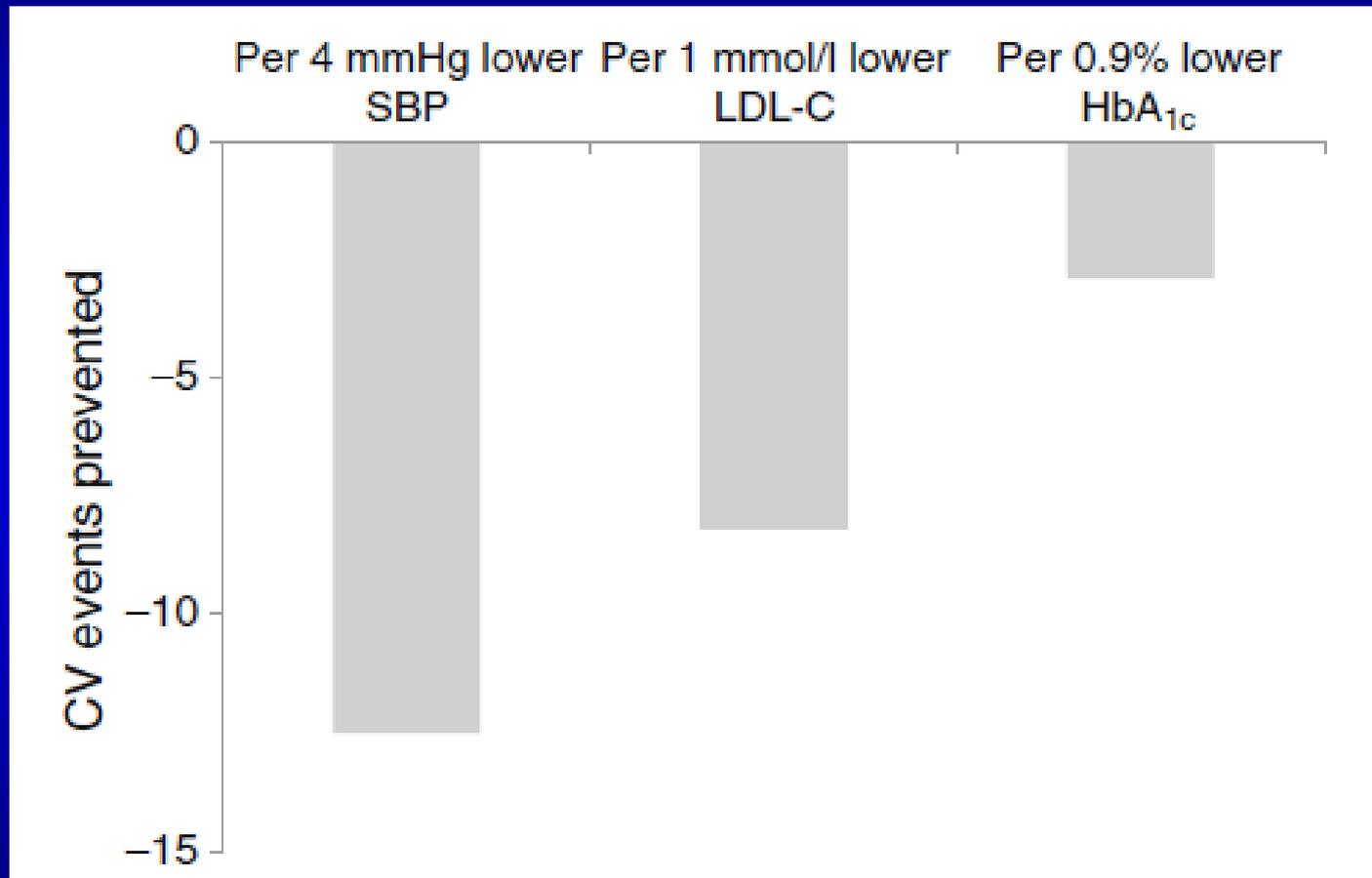
Reducción del Riesgo de ECV en DM2

	Eventos Microvasculares	Eventos Macrovasculares
Tratamiento de la PA	20%–40%	20%–50%
Tratamiento de los lípidos		25%–55%
Tratamiento de la Glucosa	12%–35%*	10%–20%*

* Por cada reducción en 1% de la HbA1c

Reducción de eventos CV en DM2

(200 pacientes tratados por 5 años)



Lancet 2010; 375: 2215

**...la belleza de la epidemiología, la
contundencia del ensayo clínico...**
