

INSULINAS: SOLUCIONES Y PROBLEMAS

M^a Victoria Velasco Cano

S. Urgencias HCSC

¿POR QUÉ HABLAR UNA Y OTRA VEZ DE LA DIABETES?



- Porque la incidencia de DM 1 se está incrementando en las últimas décadas, al igual que el resto de enfermedades autoinmunes. Existen varias hipótesis que intentan explicar la causa:
 - Incremento secular del crecimiento en los niños incrementa el estrés a nivel pancreático.
 - Menor exposición a la luz solar con disminución de los niveles de Vit D.
 - Exceso de higiene con falta de exposición a patógenos.
 - Exposición a leche de vaca en los primeros 6 meses de vida.
 - Agentes contaminantes que aumentan el riesgo de DM1 y 2.

¿POR QUÉ HABLAR UNA Y OTRA VEZ DE LA DIABETES?



- Porque la incidencia de DM tipo 2 también se incrementa, en paralelo a la incidencia de obesidad.
- Porque la DM tipo 2 se asocia a incremento de mortalidad cardio-vascular, cáncer y a mayor comorbilidad.
- Porque el riesgo de una persona diabética sin AP de SCA de sufrir IAM es el mismo que el de un paciente con antecedentes de SCA.
- Porque 2 de cada 3 pacientes que sufren un IAM presentan DM u otro tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado.

EPIDEMIA DE OBESIDAD

Prevalence of Obesity

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)
Data from U.S. Center for Disease Control

1985



¿POR QUÉ HABLAR UNA Y OTRA VEZ DE LA DIABETES?

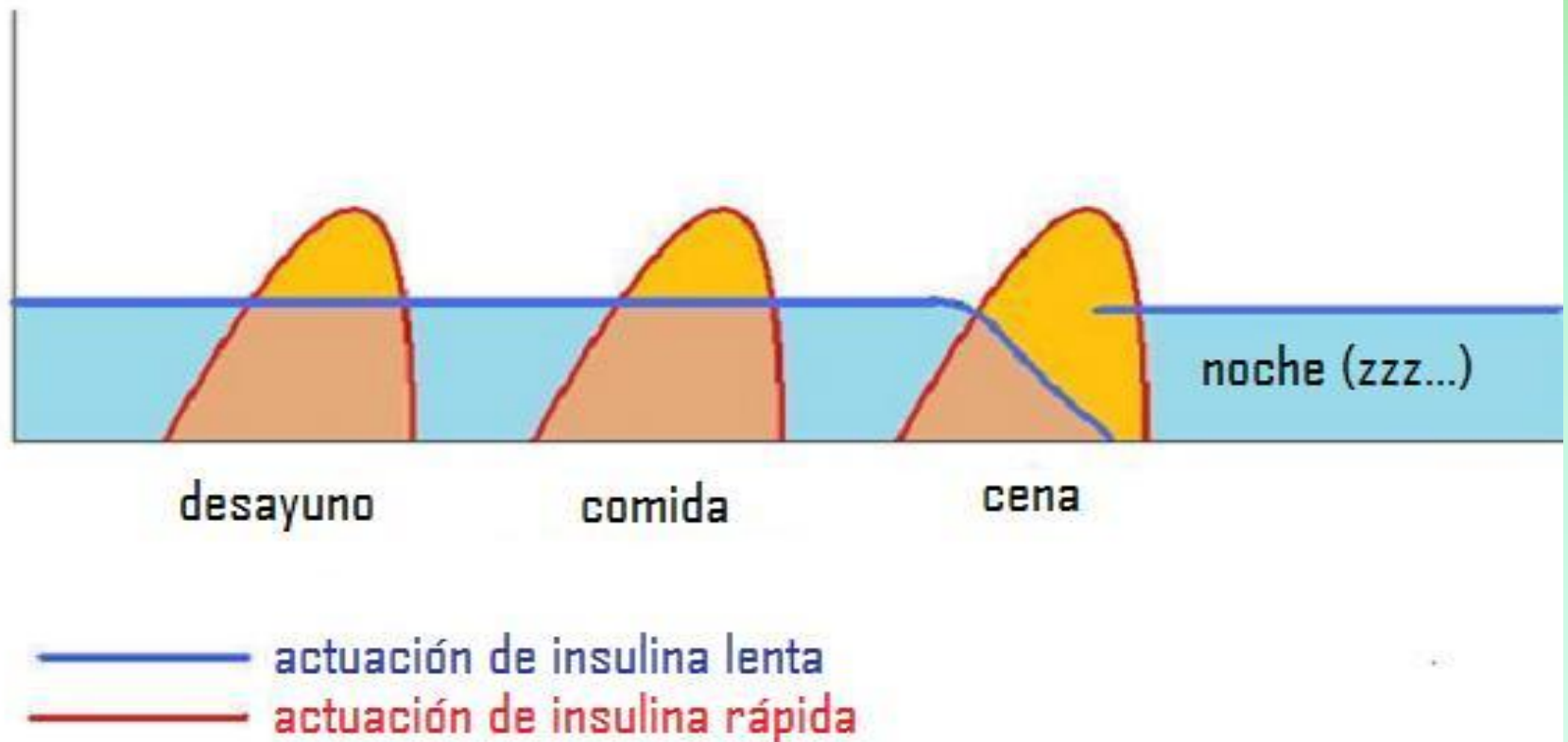
- Porque un mal control glucémico en el paciente hospitalizado condiciona un incremento de riesgo de complicaciones.
- Porque los datos sobre pacientes hospitalizados con hiperglucemia demuestran que lograr un buen control glucémico mediante un manejo más intensivo mejora el pronóstico, la mortalidad y la tasa de complicaciones. (American College of Endocrinology Position Statement on Inpatient Diabetes and Metabolic Control. *Endocr Pract.* 2004;10:77-82).

¿DE QUÉ SOLUCIONES DISPONEMOS EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO?

- No se dispone de grandes estudios que hayan investigado el papel de los ADOs en el manejo de la hiperglucemia en el hospital. En el momento actual, en la mayoría de los casos se tiende a suspender los ADOs al ingreso, aceptando que la insulina es el tto de elección en el contexto hospitalario.
- El tratamiento oral podría mantenerse en el hipotético caso de un paciente bien controlado, que no requiere ayuno y siempre que el motivo del ingreso no condicionara el aumento de las necesidades insulínicas y/o contraindicara el uso de ADOs.



La intención: imitar la secreción fisiológica de insulina.



INSULINAS DISPONIBLES EN LA ACTUALIDAD.

Tipos de insulinas	Comienzo	Pico	Duración
Insulinas análogas rápidas Lispro (Humalog-Lilly) Aspart (Novorapid-Novo)	5 a 15 minutos	1 hora	2 – 4 horas
Insulinas humanas rápidas Humulina regular (Lilly) Actrapid (Novo)	30 – 60 minutos	2 – 4 horas	6 – 8 horas
Insulinas humanas Intermedias Humulina NPH (Lilly) Humalog NPL (Lilly) Insulatard NPH (Novo)	2 horas	4-6 horas	6-12 horas
Insulinas análogas lentas Insulina Glargina (Lantus-Aventis) Insulina Detemir (Levemir. Novo)	Duracion 16- 24 horas/ sin pico de accion		
Insulinas Bifásicas Actrapid + Insulatard NPH (30/70) (Novo) Regular + NPH (30/70) (Lilly) Lispro + NPL (Lilly) (Humalog Mix 25, Humalog Mix 50)	Dos picos de acción		

MANEJO DEL PACIENTE DIABÉTICO EN EL HOSPITAL



EL PACIENTE DIABÉTICO EN EL HOSPITAL: ADOs

- Si no requiere ayuno, no tto hiperglucemiante y estaba bien controlado, mantener el mismo tratamiento y pauta de rescate.
- Si patología grave, va a requerir ayuno, pruebas complejas, un tto hiperglucemiante, o requiere cirugía SUSPENDER ADOs y pautar insulina.
- Si mal control glucémico (p. Ej. más de 180 mg/dl a su llegada a SU), SUSPENDER ADOs y pasar a insulina.

PASO DE ADOs A INSULINA

- Dosis total de insulina en 24 horas: $0,3 \times \text{peso (Kg)}$: 50% basal y 50% preprandial.
- La “basal” se puede pautar como dos dosis de NPH, 1 ó 2 de Levemir o 1 de Lantus. Dos dosis: 2/3-0-1/3; Una dosis por la mañana o por la noche.
- Las preprandiales como rápidas humanas (actrapid) o análogos de rápida (humalog, novorapid o apidra).
- Otra opción es poner solo basal y rescate y ajustar al día siguiente.
- Dejar pauta de BMtest y corrección con insulina rápida o análogo de rápida. Al principio, también glucemia nocturna.
- Si precisa ayunas SUEROTERAPIA

EL PACIENTE DIABÉTICO EN EL HOSPITAL: INSULINA

- Si no dieta absoluta:
 - dejar su tratamiento habitual con pauta de rescate.
 - Si mezcla: separar en NPH + rápida:
 - Novomix 30; mixtard 30: 30% rápida.
 - Humalog mix 25: 25% humalog.
 - Novomix 50; humalog mix 50: 50% rápida
 - Novomix 70: 70% novorapid.

EL PACIENTE DIABÉTICO EN EL HOSPITAL: INSULINA

- Si requiere dieta absoluta:
 - Aporte de hidratos de carbono: importantísimo s.t. en DM tipo 1. SG 10% (sp en tipo 1) o al 5%. 500 cc de SG10% aportan 50 g de glucosa.
 - Hidratación: añadir salinos.
 - Insulina: SIEMPRE.
 - Potasio.

INSULINA EN SUEROTERAPIA

- 1- **En “Bomba”**: 50 U en 500cc de SS 0,9%
- 2- **En Los Glucosados**: 5-7 U en G 5% ó 10-12U en G 10%.
- 3- Poner la Insulina **basal sc**: 0,2 U/Kg de peso y **en los glucosados solo rápida** 1U por cada 10 g de H de C (3U en G 5% y 5 al 10%).

INSULINA EN BOMBA

- 50 uds de insulina rápida en 500 cc SSF0,9%, a un ritmo inicial de 10-15 ml/h (1-1,5 U/hora). Hacer **BMtest inicialmente cada 2 horas** hasta estabilizar entre 120-180 mg/dl de glucemia, y luego controles cada 4-6 horas.
- Pauta de corrección: Entre 120-180 seguir igual.
 - < 80 pasar 200cc de glucosado 10% limpio en 15-20min. Hasta que el BMtest sea > 80 y seguir con la mitad del ritmo previo.
 - <120 reducir el ritmo en 5 ml/h. respecto al previo.
 - > 180: aumentar en 5 ml/h.
 - > 200: aumentar en 10 ml/h
 - > 250 aumentar en 15 ml/h
 - > 350 aumentar en 20 ml/h y determinar cuerpos cetónicos y gasometria venosa.

INSULINA EN SUEROS

En suero glucosados: 10-12 U si son al 10% u 5-7 U si son al 5%

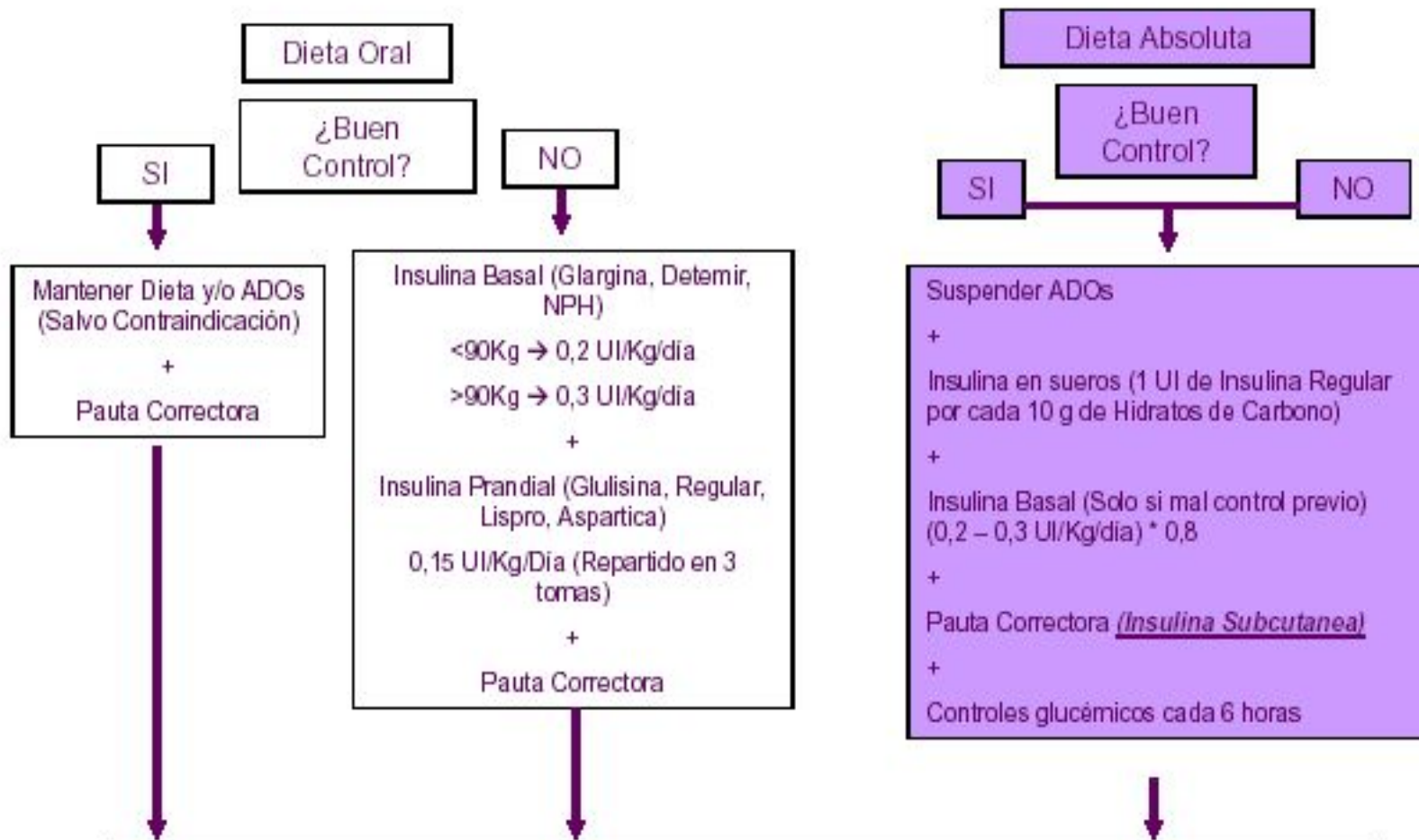
Pauta de corrección:

- Entre 120- 180 seguir igual.
- < 80 glucosado 10% limpio 200 cc en 10-15 min. Hasta > de 80 y seguir con 4 U menos.
- >180 aumentar en 2 U. respecto al previo
- >250 aumentar en 4U. Repecto al previo
- >350 aumentar en 6 U. Valorar hacer cetonuria y gasometria.

SUEROterapia con basal subcutánea.

- **INSULINA BASAL:** 0,3 U/KG DE PESO de NPH, lantus o levemir.
- **INSULINA RÁPIDA EN SUEROS GLUCOSADOS:** 1U por cada 10 g de glucosa (5 en SG 10% y 3 en SG 5%)
- **PAUTA DE CORRECCIÓN SUBCUTÁNEA:** CADA 4-6 HORAS CON RÁPIDAS

Diabetes Mellitus Tipo 2 en tto dietetico/ADOs



Si mal control

Suspender ADOs e iniciar insulino terapia; Añadir Insulina basal si no tenía; o modificar insulina basal pauta y/o Insulina prandial. Reajustar Pauta de corrección en todos los casos cuando sea necesario

Buen Control: Controles glucémicos previos (80-130 en preprandiales; < 180 Postprandiales) ó Hb glicada < 7 ó Cifra aleatoria de glucemia en analítica de urgencias < 180

Diabetes Mellitus Tipo 1, Tipo 2 Insulinodependiente o reciente diagnóstico

Dieta Oral

Insulina Basal previa o comenzar con Glargina, NPH, o Detemir

<90Kg → 0,2 UI/Kg/día

>90Kg → 0,3 UI/Kg/día

+

Insulina Prandial (Glulisina, Regular, Lispro, Aspartica)

0,15 UI/Kg/Día (Repartido en 3 tomas)

+

Pauta Correctora

Dieta Absoluta

Insulina en sueros (1 UI de Insulina Regular por cada 10 g de Hidratos de Carbono)

+

Insulina Basal previa o comenzar con 0,2 – 0,3 UI/Kg/día

+

Pauta Correctora (Insulina Subcutanea)

+

Controles glucémicos cada 6 horas

Si mal control (>130 preprandial ó >110 en paciente crítico ó >180 postprandial)

Modificar insulina basal pauta y/o Insulina prandial. Reajustar Pauta de corrección en todos los casos cuando sea necesario.

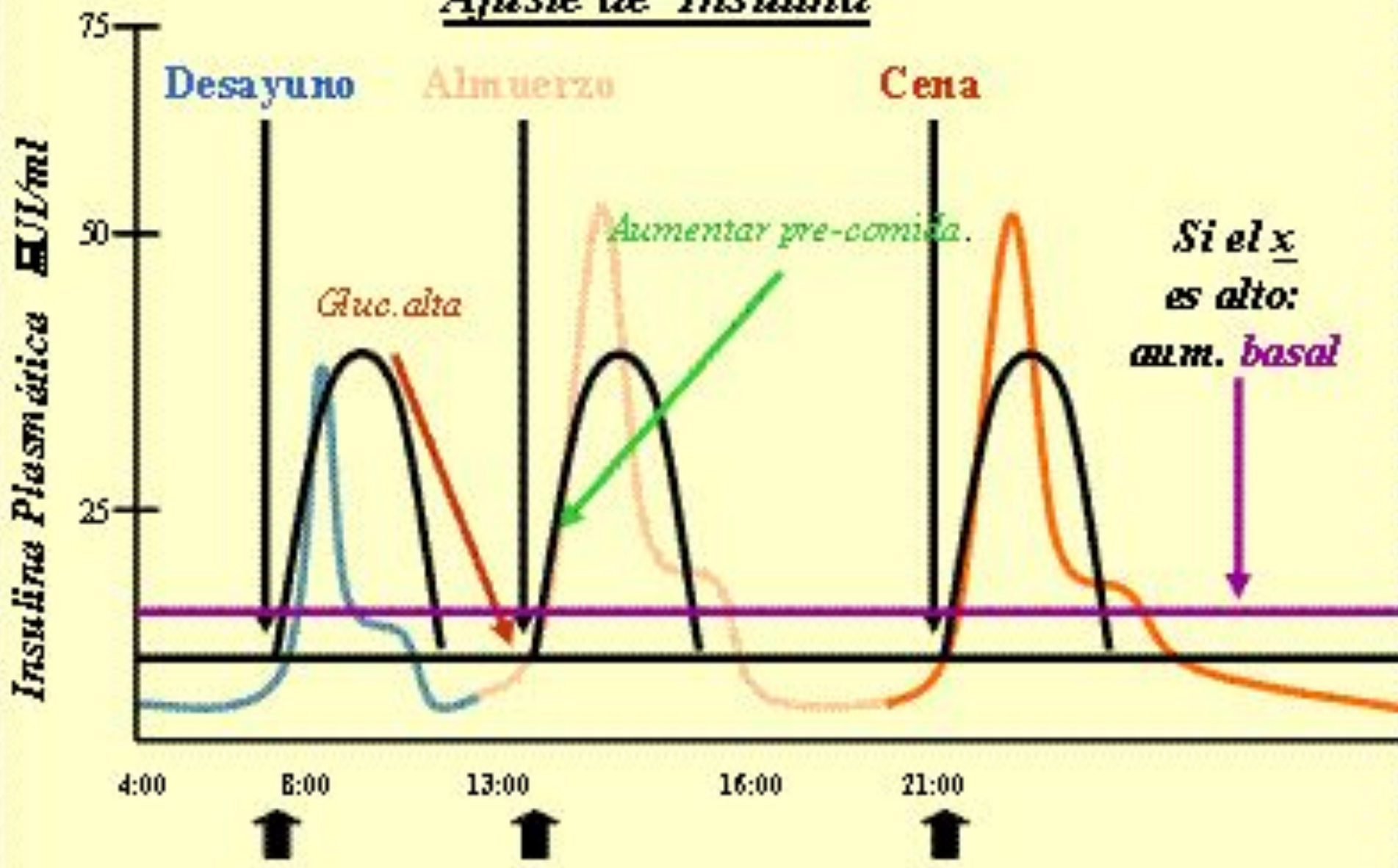
Si persiste mal control: Perfusión continua intravenosa de insulina (Bomba de Insulina)

Bomba de Insulina (50 UI de insulina regular en 500 cc SSF 0,9%) → 10ml = 1 UI. Comenzar 10ml/hora (valorar insulino terapia previa). Control glucémico horario

-Paciente crítico (Ingreso en UVI); IAM; ICTUS

-CAD en fase estable; SHO en fase estable; Mal control glucémico

Ajuste de Insulina



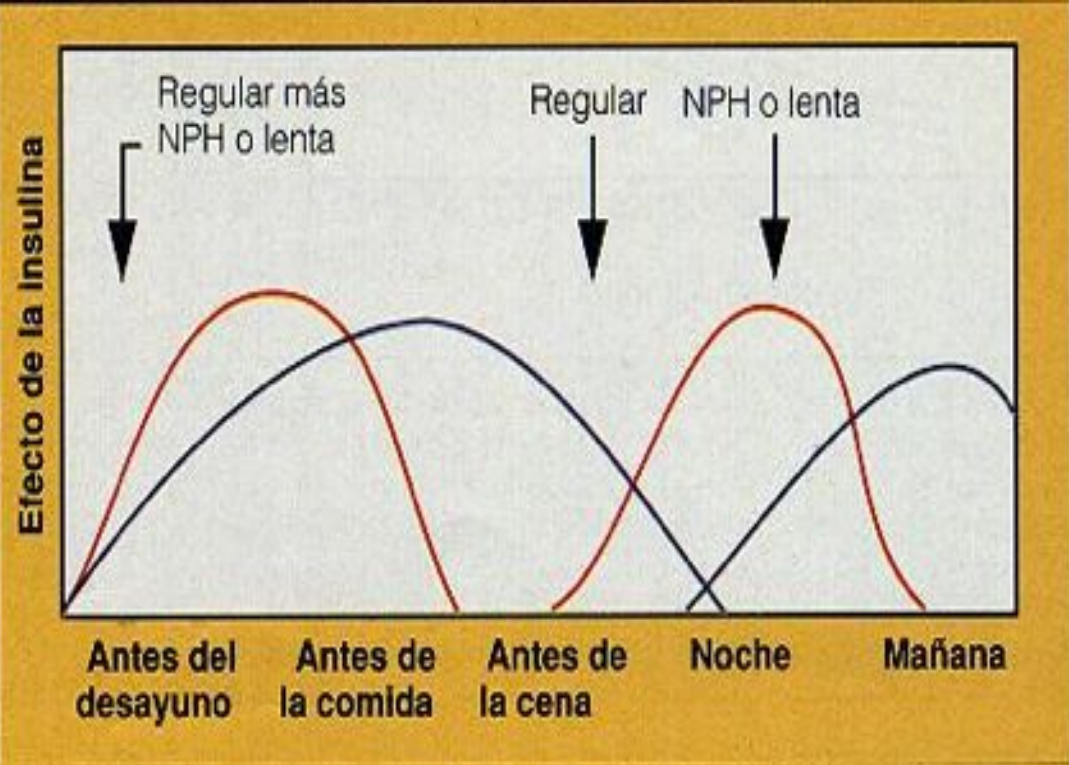
INSULINAS: PROBLEMAS.

- Hipoglucemia.
- Incremento del peso.
- ¿Incremento de mortalidad con control intensivo?.
- Insulina y ¿cáncer?.

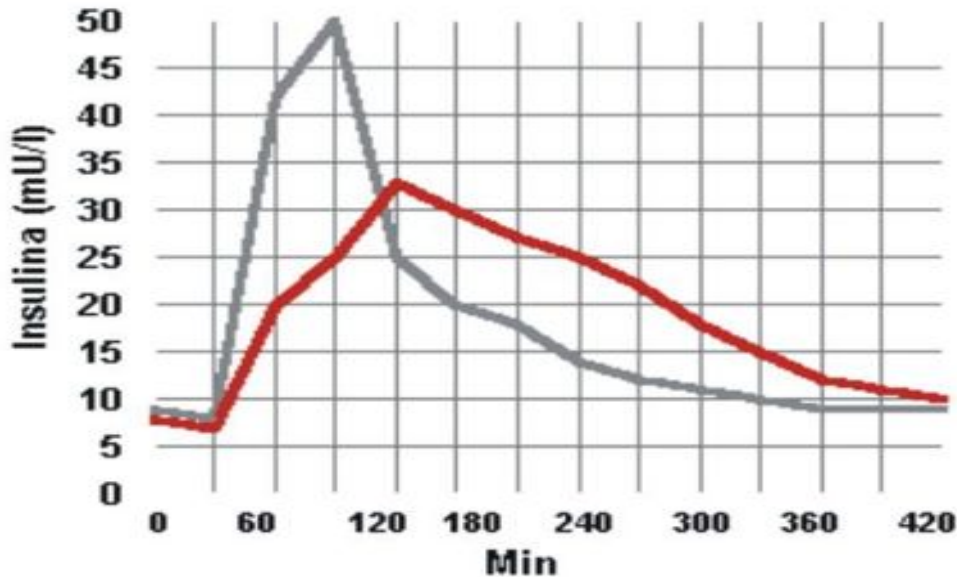
HIPOGLUCEMIA

- La hipoglucemia es el mayor limitante en el control intensivo de la diabetes.
- Las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los AIAP resultan en un perfil de acción más predecible y un riesgo de hipoglucemia menor que la NPH, especialmente en una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas y severas.
- Los análogos de acción rápida intentan simular la respuesta insulinosecretora rápida, potente y de corta duración que ocurre con la insulina endógena tras la ingesta en los individuos no diabéticos.

Limitaciones de las insulinas NPH y cristalina



— 6 pacientes no diabéticos
— 6 pacientes tipo 1 con Hum-R
5 min antes de comer



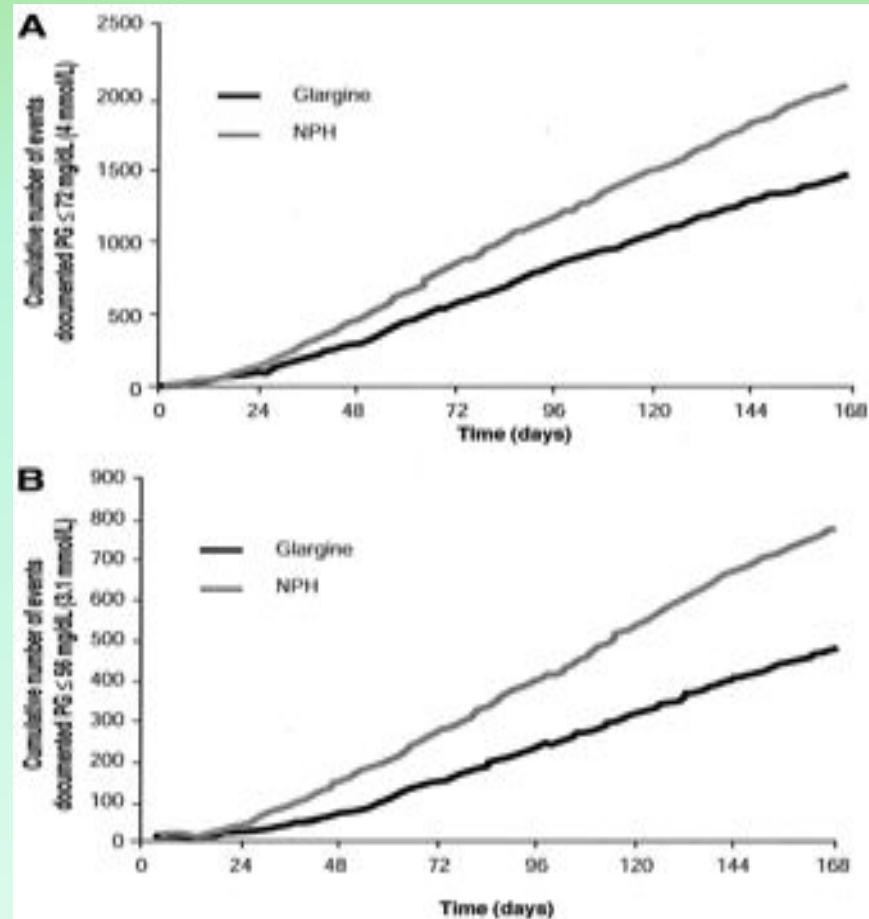
Puntos críticos:

- Solapamiento antes de la comida.
- Solapamiento a medianoche.
- Se queda “corto” después de la cena.

Menor riesgo de hipoglucemia con AIAP.

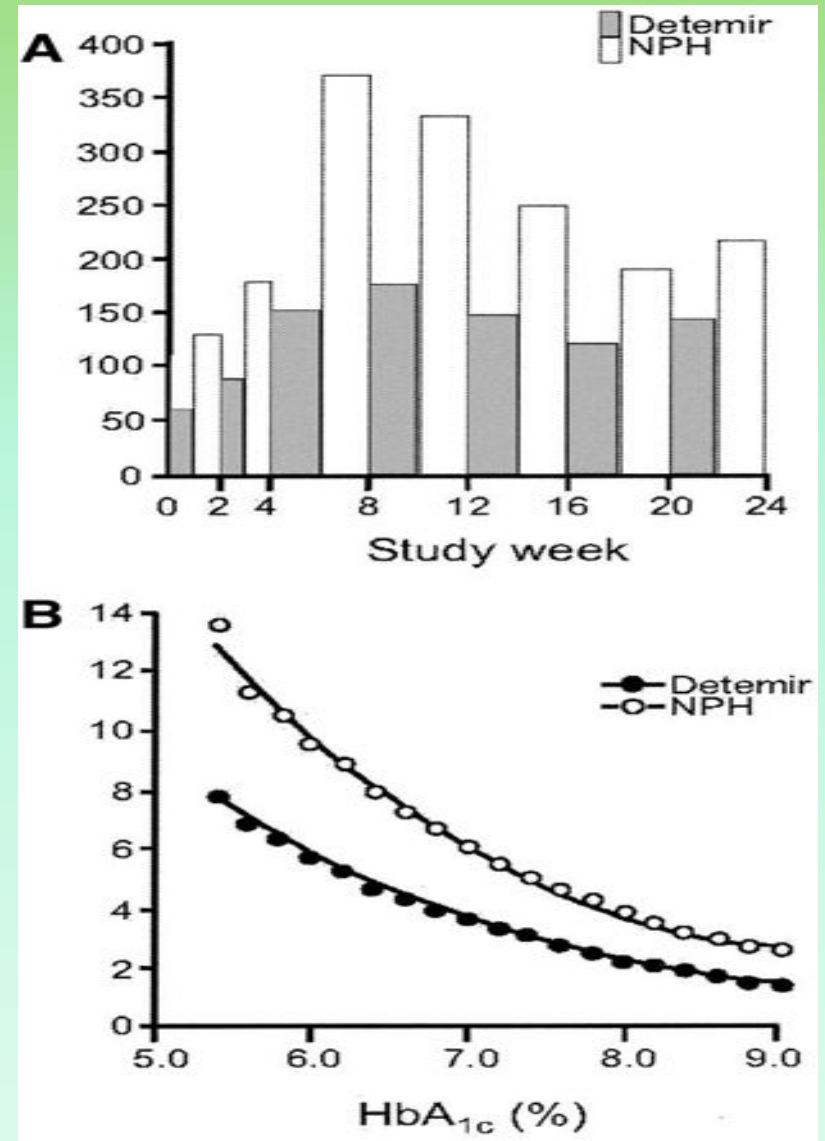
Riddle MC; Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insuline Glargine 4002 Study investigators. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:3080-6.

En pacientes con sobrepeso y DM tipo 2 (n=756) y con tto insuficiente (HbA1c>7,5) se observa un descenso similar de HbA1c y de glucemia basal con glargina y NPH, sin embargo, en el grupo de pacientes con Glargina se obtuvieron un 25% menos pacientes con hipoglucemia nocturna.



Hermansen K, Davies M, Derenzinski T, et al. A 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-1274.

La adición de dos dosis de detemir al tratamiento previo con ADOs en pacientes con DM tipo 2 (n=476) y mal control ($HbA_{1c} > 7,5\%$), produjo una reducción, después de 24 semanas de la HbA_{1c} similar a dos dosis de NPH (-1,8 y -1,9% respectivamente) con menor riesgo de hipoglucemias totales (47%) y nocturnas (55%). La dosis al final del estudio fueron mayores para detemir (0,8 U/Kg/día) que para NPH (0,5 UI/Kg/día).



Menor riesgo de hipoglucemia con AIAR.



- A principio de los 80 apareció con gran ímpetu la insulina humana, sin embargo, esta insulina funciona perfectamente cuando es introducida directamente al torrente sanguíneo, sin embargo, la lenta disociación de los hexámeros a nivel subcutáneo hace que administrada por esta vía su acción comience mucho más tarde de lo deseable.
- Actualmente existen tres análogos de acción rápida (lispro, aspartica y glulisina), obtenidos mediante una técnica recombinante, que sustituye o delecciona ciertos aminoácidos y consigue una disociación mucho más rápida de los hexámeros, consiguiendo picos más precoces e intensos y con menor duración, por lo que el riesgo de hipoglucemias es menor.

INCREMENTO DE PESO

- El incremento de peso se considera uno de los principales efectos adversos en los pacientes diabéticos tratados con insulina, poco deseable, fundamentalmente en DM tipo 2. Cuanto más intensivo es el tto, mayor ganancia de peso. (En el DCCT, el grupo de tto intensivo ganó 4,75 Kg más que el grupo control).
- Las causas: efecto anabólico de la insulina, disminución de la glucosuria, incremento del apetito y la sobreingesta en caso de hipoglucemia o el miedo a las mismas.

NPH, GLARGINA Y PESO.

Riddle MC; Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insuline Glargine 4002 Study investigators. The Treat-to-Target Trial: Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003;26:3080-6.

La ganancia de peso fue similar en ambos grupos: 1,8 Kg por cada 1% de disminución de HbA1c.

Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. Diabetes Care 2001;24:631-6.

Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, et al. A 16-week comparison of the novel insulin analog insulin glargine (HOE 901) and NPH human insulin used with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1666-71.

El incremento de peso fue menor para insulina glargina: 0,12 y 0,4 Kg frente 0,54 y 1,4 Kg con NPH.

Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1130-6.

Al año de tto, la ganancia de peso fue similar para las dos insulinas: 2,54 Kg frente a 2,34 Kg.

INSULINA DETEMIR Y PESO.

Hermansen K, Davies M, Derenzinski T, et al. A 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1269-1274.

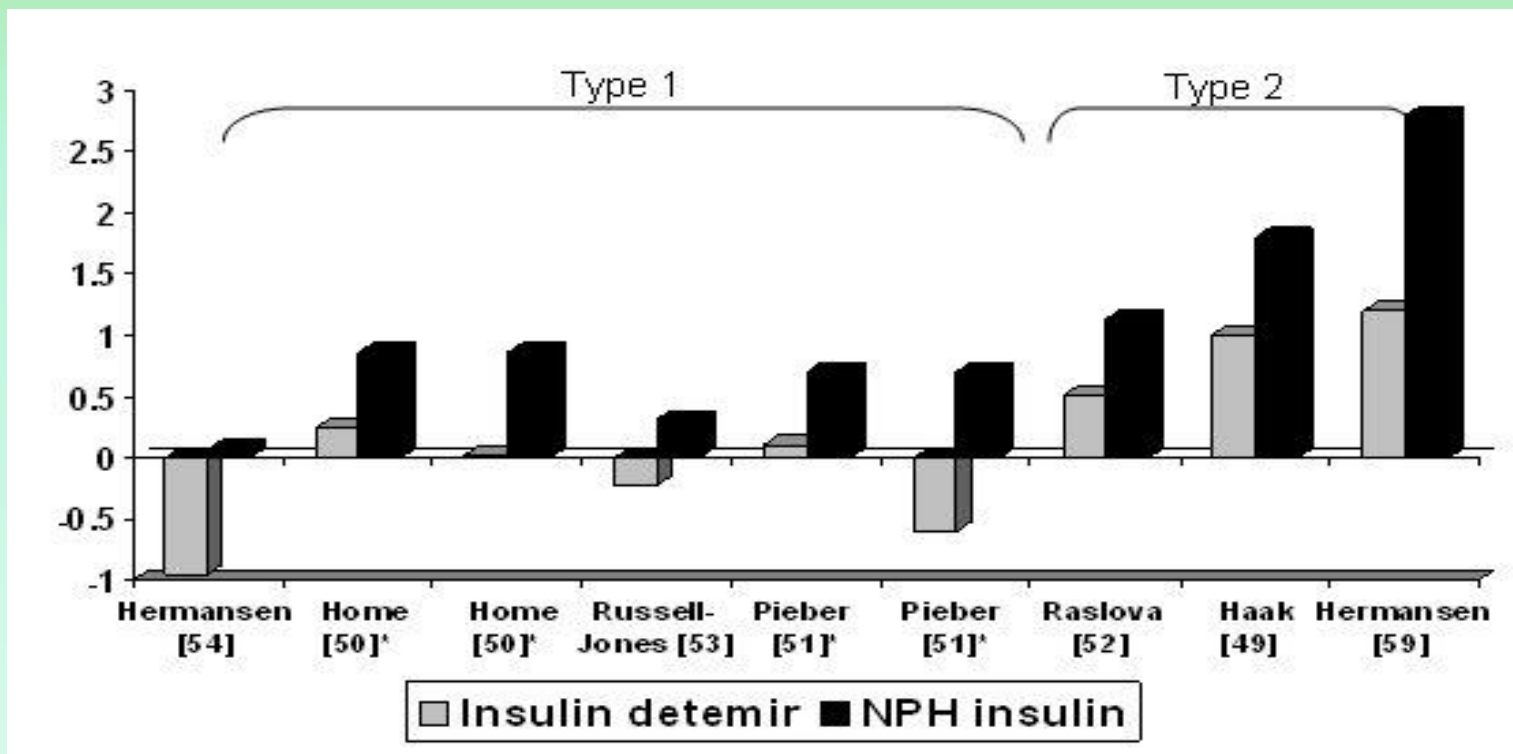
Se objetivó una menor ganancia ponderal con Detemir (+1,2 frente a +2,8 Kg con NPH).

Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;DOI 10, 1007/s00125-007-0911-x.)

La ganancia de peso fue menor con insulina detemir en los pacientes que completaron el estudio (+3 Kg frente a 3,9 con glargina), aunque esta diferencia fue menor en los pacientes con dos dosis (3,7 frente a 3,9).

INSULINA DETEMIR Y PESO.

La mayoría de los ensayos clínicos realizados objetivan una menor ganancia de peso o incluso pérdida de peso con detemir en comparación con NPH y con glargina.



¿INCREMENTO DE MORTALIDAD CON CONTROL INTENSIVO?

- Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R; for the ANZICS Database Management Committee 2009 Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit CareMed.* 37:463–470.

En grandes estudios observacionales se observa una relación en J entre los niveles de glucemia y el riesgo de mortalidad, con el nadir entre 90-140 mg/dl.

- Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, Krumholz HM 2005 Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 111:3078–3086
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P 2008 Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 117:1610–1619
- Capes, S. E., Hunt, D., Malmberg, K., Pathak, P., Gerstein, H. C. (2001) Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 32, 2426–2432

En pacientes con SCA y con Ictus se ha observado una relación similar, con el menor riesgo situado en niveles de glucemia entre 80-110 mg/dl.

La hipótesis...

- En el paciente crítico se agrava o acelera el daño celular inducido por la hiperglucemia. en estos pacientes, probablemente debido a la hipoxia tisular, existe una sobre-expresión en las membranas celulares de los transportadores de glucosa independientes de insulina, por lo que, durante la reperfusión, se produce una entrada masiva de glucosa y, por tanto, daño celular.
- La hiperglucemia aguda supone un estado de inmunosupresión.

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R
2001 Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl
J Med 345:1359–1367

- 1548 pacientes randomizados en UCI quirúrgica.
Randomizados a grupo de tto intensivo (80-110 mg/dl) o a grupo control (<250 mg/dl).
- Mortalidad en UCI: 4,6% vs 8,0%.
- Mortalidad en hospital: 7,2% vs 10,9%.
- Dialisis: 4,8% vs 8,2%.
- Polineuropatía: 29% vs 52%.
- Sepsis: 11,2 vs 17,1%.

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R 2006. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 354:449–461.

- Mismo diseño con 1200 pacientes en UCI médica.
- Mortalidad en Hospital: 40,0% vs 37,3% sin diferencias estadísticamente significativas.
- Similares resultados en cuanto a efecto sobre los demás parámetros.
- ¿Cómo lo justifican?: los pacientes en UCI médica ya presentan en muchos de los casos daños orgánicos no prevenibles ya, por tanto, con control de glucemia.

Empieza la controversia...

- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruending M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet) 2008 Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125–139
- Devos P, Preiser J, Melot C 2007 Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the glucontrol study. *Proc 20th Annual Congress of European Society of Intensive Care Medicine (Abstract 0735)*. *Intensive Care Med* 33(Suppl 2):S189

Estudios VISEP y The Glucontrol multicenter RCT: grupo de tto intensivo 80-110 mg/dl y grupo control 140-180 mg/dl. Interrumpidos ambos por tasa elevada de hipoglucemias en grupos de too intensivo.

Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D 2009 Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. CMAJ 180:821–827

- Metaanálisis de RCTs: sugieren beneficio del tto intensivo en UCI quirúrgica pero no en UCI médica.
- Distintos rangos de glucemia; diferentes vías de administración de insulina, diferentes protocolos, diferentes métodos para medir glucemia, la mayoría sin muestra suficiente para obtener resultados significativos.

Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, He´bert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ 2009 Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 360:1283–1297

- Estudio NICE-SUGAR: 6100 pacientes en UCI asignados a tto intensivo (< 108 mg/dl) o grupo control (140-180 mg/dl).
- Mortalidad a los 90 días: 27,5% vs 24,9%.
- Se “asume” que el exceso de mortalidad se debe a causa cardiovascular.

LEUVEN'S vs NICE-SUGAR

LEUVEN'S

- Intensivo 80-110; control >215.
- Muestra arterial.
- Mismo método de medición.
- Administración en bomba por vía central.
- Mismo algoritmo de actuación.
- Solapamiento de glucemias en ambos grupos < 10%.

NICE-SUGAR.

- Intensivo <108; control 140 – 180.
- Muestra arterial-capilar-venosa.
- Cualquier método de medición.
- Administración en bomba o bolos y cualquier vía.
- Algoritmo de actuación según el centro.
- Solapamiento de glucemias en ambos grupo >50%.

CONCLUSIÓN

- ¿Qué hacemos mientras salen nuevos estudios?: de momento no existe una guía establecida.
- Importante el principio de “primum non nocere”: Los objetivos de control glucémico siempre deben establecerse teniendo en cuenta los recursos hospitalarios necesarios para alcanzarlos de forma segura.
- Se debe individualizar el tratamiento de los pacientes, debiendo considerarse como factores fundamentales la existencia de historia de hipoglucemias y/o el riesgo de presentarlas, los años de evolución de la diabetes y la presencia de enfermedad cardiovascular establecida

INSULINAS Y RIESGO DE CANCER

- El cáncer de páncreas, colon y mama se ha asociado a niveles elevados de insulina endógena en pacientes no diabéticos.
- La insulina actúa como factor de crecimiento en muchos tumores epiteliales en cultivos celulares.
- La insulina produce incremento de IGF-1 secundario a disminución de IGFBP-1.

Obesidad y cáncer

- Incremento en mujeres de riesgo de cáncer de colon, páncreas, vesícula, mama, ovario, cérvix, hígado, riñon, útero, linfoma no-Hodgkin, mieloma
- Incremento en hombre de riesgo de cáncer de esófago, gástrico, colon, próstata, riñon, páncreas, linfoma no-Hogkin, mieloma, leucemia

Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia doi:[10.1007/s00125-009-1418-4](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1418-4)

- Comparación entre NPH (n= 95804), lispro (n= 2369), aspart (n= 4103) y glargina (n= 23855)
- Se observa una fuerte correlación entre riesgo de Ca y dosis de insulina. Al ajustar por dosis: glargina RR 1,31 vs NPH.
- Limitaciones:
 - Corto espacio de tiempo (1,3 años).
 - No se especifica el tipo de cáncer.
 - No se tuvo en cuenta el IMC.
 - En el análisis crudo no se obtuvieron diferencias.

Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden.
Diabetologia doi

- Pacientes a los que se les prescribió insulina en 2005. 5970 con glargina sólo; 20316 con glargina + otras insulinas; 88555 con otras insulinas diferentes a glargina.
- RR de Ca de mama de 1,99 con glargina vs otras insulinas.
- No diferencias entre pacientes con glargina + otras y con otras sin glargina.
- Limitaciones:
 - No se tuvieron en cuenta tratamientos previos.
 - Edad en grupo de glargina mayor que en los otros dos grupos.
 - No se tuvieron en cuenta las dosis empleadas.

Colhoun H on behalf of SDRN (2009) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Network Epidemiology Group. Diabetologia doi

- 49197 pacientes con insulinoterapia entre 2002-2005. 3 grupos: glargina, glargina + otras, otras insulinas.
- RR de Ca en grupo con glargina 1,55.
- Limitaciones:
 - No clara relación con tipo de cáncer.
 - Mayor edad en grupo de glargina. Más HTA y más obesos.
 - DM tipo 2 en 97% del grupo de glargina vs 37% en el grupo de glargina + otras.

Currie CJ, Poole CD, Gale EAM (2009) The influence of glucoselowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia
doi:[10.1007/s00125-009-1440-6](https://doi.org/10.1007/s00125-009-1440-6)

- Grupos de tto: SU, metformina, SU + metformina, insulina glargina, insulina NPH, bifásica humana, bifásica análogos.
- No se encontraron diferencias entre las diferentes insulinas.
- Menor riesgo de CA con metformina.
- Limitaciones: n muy pequeño en comparación con estudios previos.

¿Qué se ha visto en estudios “in vitro”?

- Según el contexto, el receptor de insulina puede transmitir señales mitogénicas y el receptor de IGF-1 señales metabólicas. La especificidad en la señalización puede variar según el tejido diana, la densidad y disposición espacial de los receptores y la señalización post-receptor.
- Las células tumorales adquieren capacidades como la expresión de una variante de receptor de insulina (IR-A), que se expresa tanto en células fetales como en tumorales, y que responde tanto a insulina como a IGF-2.
- La insulina B10Asp, el primer análogo desarrollado, se basaba en la sustitución de un solo aminoácido. Fue suficiente para multiplicar por diez la actividad mitogénica. Se retiró cuando se detectaron casos de Ca de mama en ratas.

Análogos de insulina y efectos mitogénicos

- Se ha realizado numerosos estudios en cultivos celulares con distintas líneas de cáncer, con resultados dispares.
- Se ha observado mayor afinidad por IGF-1 y mayor poder anti-apoptosis con insulina glargina.
- La mayoría de los estudios con detemir muestran menor actividad mitogénica, en gran parte debido a su unión con proteínas, lo que dificulta la interpretación de los mismos.

CONCLUSIÓN.

- De momento no se pueden sacar conclusiones claras: los estudios “in vitro” no son totalmente extrapolables; en los estudios con glargina en humanos existen grandes limitaciones metodológicas; no existen estudios en humanos con detemir, si bien, parece que la unión a albúmina de esta insulina podría suponer un menor riesgo.
- Sí queda claro el efecto protector de la metformina.



MUCHAS GRACIAS