



## RESISTENCIA A INSULINA Y MORTALIDAD POR CÁNCER Y POR TODAS LAS CAUSAS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS: THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE (WHI)

Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, Mortimer JE, et al J Natl Cancer Inst. 2019 Apr 26. pii: djz069. doi: 10.1093/jnci/djz069. [Epub ahead of print].

### COMENTARIOS FLASYM

Nº4. Agosto 2019

Dra. Selva Lima

Prof. Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina  
Universidad CLAEH.

Miembro Comité Científico de Sociedad Uruguaya de  
Ginecología de Infancia y Adolescencia. Miembro fundador de  
Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica  
Miembro de Grupo de Investigación de Osteoporosis de  
Sociedad Uruguaya de Reumatología



### Resumen

#### Antecedentes

La resistencia a la insulina se ha propuesto como un mediador del aumento de la incidencia de cáncer y de la mortalidad asociada con la obesidad. Sin embargo, estudios previos incluyeron muertes por algunos tipos de cáncer y tuvieron hallazgos inconsistentes. Por lo tanto, evaluaremos la resistencia a la insulina y la mortalidad por cáncer y por todas las causas en las mujeres posmenopáusicas que participan en el programa Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI).

#### Métodos

Fueron elegibles una submuestra de 22.837 participantes del WHI de entre 50 y 79 años de edad inscritos en 40 centros clínicos de Estados Unidos entre 1993 y 1998, que tenían registro de los niveles basales de glucosa e insulina en ayunas. La resistencia basal a la insulina se midió mediante la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR). Los cánceres fueron verificados por la revisión de registros médicos centrales y las muertes verificadas por registro médico y revisión de certificados de defunción facilitados por el Índice Nacional de Defunciones. Los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox se utilizaron para calcular las relaciones de riesgo

ajustadas (HR) y los intervalos de confianza (CIs) del 95%, para la mortalidad por cánceres específicos y por todas las causas. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas.

#### Resultados

Durante una mediana de 18,9 años de seguimiento, se produjeron 1.820 muertes por cáncer y 7.415 muertes totales. El cuartil más alto de HOMA-IR se asoció con una mayor mortalidad por cáncer específico (Q4 vs Q1, HR 1,26, IC del 95% 1,09 a 1,47; tendencia de p: 0,003) y mortalidad por todas las causas (Q4 vs Q1, HR 1,63, IC del 95% 1,51 a 1,76; Ptend < .001). Un análisis de sensibilidad para diabetes no cambió los hallazgos. Entre las mujeres con un índice de masa corporal inferior a 25 kg/m<sup>2</sup>, el cuartil HOMA-IR más alto se asoció con una mayor mortalidad por cáncer.

#### Conclusión

La mayor resistencia a la insulina, medida por HOMA-IR, identifica a las mujeres postmenopáusicas con mayor riesgo de mortalidad por cáncer y por todas las causas; ellas podrían beneficiarse potencialmente de una intervención temprana.

## COMENTARIO

Es conocida la alta prevalencia del síndrome metabólico y de insulinoresistencia entre la población de mujeres postmenopausicas (1). En esta población la prevalencia de enfermedades crónicas como afecciones cardiovasculares, diabetes y cánceres, sobre todo en mujeres portadoras de sobrepeso/obesidad es elevada. Este último aspecto representa una verdadera pandemia mundial con alto nivel de compromiso de la salud. Importa, no solo considerar el índice de masa corporal, sino también el porcentaje de grasa corporal, ya que como lo menciona el estudio que comentamos, existen situación de mujeres con normopeso, calculado según el IMC, pero metabólicamente obesas, y con un porcentaje de grasa corporal elevado. Ello, expone a los mismos riesgos que presentan las personas con índice de masa corporal elevado.

Esta situación implica un desorden metabólico que se caracteriza por un hiperinsulinismo con insulino resistencia. Ello ha motivado importantes investigaciones acerca del riesgo en la salud de esta condición. La insulino resistencia ha sido involucrada en el desarrollo de algunos cánceres y como frecuente causa de mortalidad global en la mujer.

En este artículo del WHI se analiza el impacto de la insulino resistencia en la aparición de diferentes cánceres. Si bien hay controversias en los resultados, fundamentalmente del tipo de cáncer, parece no haber dudas del impacto del hiperinsulinismo en la promoción o facilitación de aparición de algunos tumores: mama, colon, endometrio, pulmón, páncreas, etc. (2, 3) Cabe aclarar la necesidad de mayores estudios que refrenden los ya existentes y diferenciar otros factores de riesgo que coexisten con el estado de insulino resistencia.

La insulina, hormona secretada por células beta pancreáticas, es el mayor regulador del ayuno, promoviendo almacenamiento de energía, activación de síntesis proteicas, y es glucorreguladora, estimula además el crecimiento celular a través de su receptor de insulina. El receptor de insulina juega un rol fundamental en la homeostasis de la glucosa. Estas acciones se realizan sobre diversas células de la economía humana que poseen el receptor, pero éste, es también activado por análogos a la insulina como IGF1, sobre todo IGF 2. Esta estimulación del receptor de insulina, puede desencadenar acciones funcionales bajo ciertas condiciones de hiperinsulinemia que provocan desórdenes funcionales, como afecciones cardiovasculares y metabólicas, y promueven desarrollo de diversos cánceres por sus acciones de inducción mitogénicas y de proliferación celular. Algunos estudios han demostrado que las células de tejidos tumorales en algunos cánceres, contenían más receptores de insulina que los tejidos sin tumor (4) La sobreexpresión del receptor de insulina, frente a situaciones de hiperinsulinismo, determina una sensibilidad mayor de las células cancerosas a los efectos pleiotropicos de la insulina. El hiperinsulinismo y la sobreexpresión de IGF1 y 2 median efectos mitogenicos y antiapoptoticos sobre células tumorales (5).

Esta situación debería ser detectada y corregida en forma precoz para evitar el compromiso metabólico, el impacto en la salud cardiovascular, así como también el riesgo de desarrollar determinados cánceres. Suele ser una condición que actúa durante muchos años, por lo que su detección a edades tempranas representa la mejor estrategia para evitar sus consecuencias (6,7). Importa destacar además la necesidad de continuar investigando sobre estos aspectos y disminuir o eliminar los aspectos controversiales que nos darían mayor seguridad en la aplicación de las estrategias preventivas.

Dra. Selva Lima

### Bibliografía

- 1.- Roger M, Castelo Branco C, Blumel JE, et al. The US NCEP adult treatment Panel III ( NCEP ATPIII): prevalence of the metabolic síndrome in postmenopausal Latin American Women. *Climateric* 2007;10:164-170.
- 2.-Li YR, Ro V, Tcou J. Obesity, metabolic síndrome, and breast cáncer.From prevention to intervention. *Curr Surg Rep*. 2018 March; 6(3).
- 3.- Micucci C, Valli D, Maticchioni G, Catalone A. Current perspective between metabolic síndrome and cáncer. *Oncotarget*. 2016. Vol 7. N 25.
- 4.- Vigneri R, Goldfine ID, Frittita L. Insulin, insulinreceptor and cáncer . *J Endocrinol Invest*. 2016 June 23.
- 5.- Vella V, Milluzzo A, Scalisi NM, Vigneri P, Sciacca L. Insulin receptor isoform in cáncer, *Oncotarget*. 2016 March 24.
- 6.- Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Endocrinol Metab* 2009; 49:53-60.
- 7.- Laitinen J, Power C, Järvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity *Am J Clin Nutr* 2001; 74:287-94.