

Cáncer y diabetes

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia del Centro de Salud Zumaia, Gipuzkoa

RESUMEN

Los estudios epidemiológicos sugieren asociaciones entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y algunos tipos de cánceres. Tanto el cáncer como la DM2 comparten numerosos factores de riesgo, como el sobrepeso, estilos de vida inactivos, la edad avanzada y el tabaquismo. Alteraciones metabólicas observadas durante el inicio y la progresión de la DM2 pueden tener un papel fundamental en el inicio y la progresión de la carcinogénesis. La evidencia reciente sugiere que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia podrían provocar respuestas de daño celular, así como glucotoxicidad, lipotoxicidad y estrés oxidativo, participando en el proceso de transformación celular que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer. Además, los ensayos clínicos han revelado que varias terapias contra la diabetes pueden afectar potencialmente el riesgo de cáncer. Por lo tanto, una mejor comprensión de los vínculos entre la DM2 y el cáncer ayudará a identificar los factores contribuyentes y las vías fisiopatológicas y diseñar estrategias preventivas personalizadas.

Palabras clave: neoplasias, diabetes mellitus tipo 2, epidemiología, prevención de enfermedades.

Keywords: neoplasms, type 2 diabetes, epidemiology, disease prevention.

EPIDEMIOLOGÍA

En estudios prospectivos y metaanálisis, la DM2 ha sido asociada con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer¹. Los resultados sobre el riesgo de muerte por cáncer en diferentes localizaciones han sido consistentes y se pueden resumir en dos conceptos principales: (1) El riesgo de muerte de los cánceres digestivos, particularmente hígado, colon-recto y páncreas, fue mayor en individuos con DM2 en comparación con aquellos sin DM2; y (2) en mujeres, la DM2 se asoció significativamente con un mayor riesgo de muerte por cáncer de mama y de ovario². Sin embargo, no está claro si la DM2 está causalmente relacionada con el cáncer o la asociación observada se confunde con otros factores. De hecho, la creciente prevalencia y la precocidad del inicio de la DM2 coincide con el de sobrepeso y la obesidad, por lo tanto, se ha argumentado que la asociación entre DM2 y el cáncer podría no ser causal y más bien podría reflejar un verdadero vínculo causal entre el exceso de adiposidad y el cáncer³.

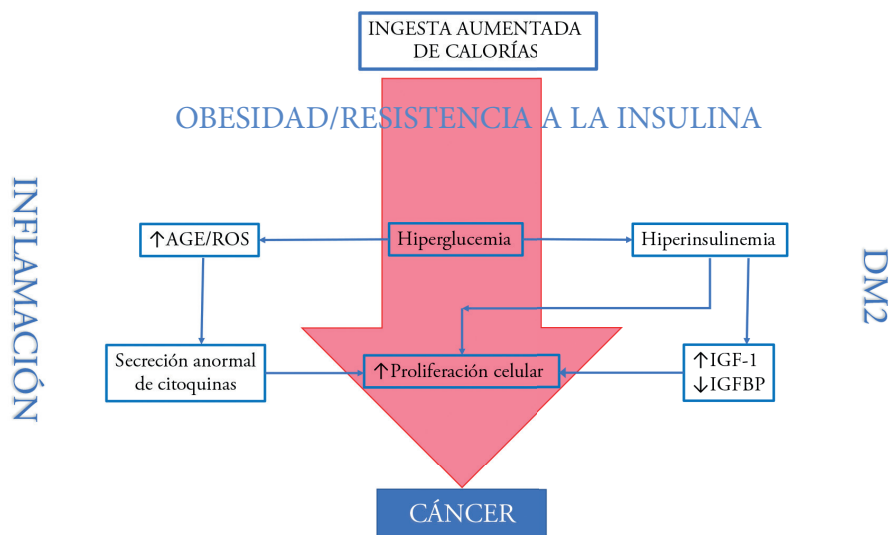
En un reciente metaanálisis de un total de 151 cohortes (más de 32 millones de personas, 1,1 millones de casos de cáncer y 150.000 muertes por cáncer), la DM2 se asoció con la incidencia de varios tipos de cáncer, desde próstata (RR: 0,83; IC del

95 %: 0,79-0,88) hasta hígado (RR: 2,23; IC del 95 %: 1,99-2,49), y con mortalidad por cáncer de páncreas (RR: 1,67; IC del 95 %: 1,30-2,14). En los análisis de sesgo, la proporción de estudios con un tamaño del efecto real mayor que un RR de 1,1 (es decir, 10 % de aumento del riesgo en personas con DM2) fue casi del 100 % para el hígado, el páncreas y el endometrial, 86 % para la vesícula biliar, 67 % para el riñón, 64 % para el colon, 62 % para el colorrectal, y < 50 % para otras incidencias de cáncer, así como 92 % para la mortalidad por cáncer de páncreas⁴.

FISIOPATOLOGÍA

Las anomalías metabólicas observadas durante el inicio y la progresión de la diabetes (Figura 1) pueden tener un papel fundamental en el comienzo y la progresión de la carcinogénesis. Las concentraciones suprafisiológicas de insulina y glucemia a las que los tejidos corporales están expuestos constituyen un potente factor de crecimiento y fuente de energía, respectivamente, que son esenciales para la transformación neoplásica y la progresión del cáncer⁵.

Figura 1. Vínculos fisiopatológicos entre obesidad/resistencia a la insulina, DM2, inflamación y cáncer.



AGE: productos finales de glicación avanzada; ROS: especies reactivas de oxígeno; IGF-1: factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1; IGFBP: globulina fijadora de IGF-1.

Fuente: Adaptado de Cignarelli *et al.*⁵

Hiperglucemia

La hiperglucemia es responsable de la inducción de estrés oxidativo y daño en el ADN, lo que puede desencadenar las primeras fases de la tumorigénesis. La hiperglucemia contribuye a la generación de productos finales de glicación avanzada (AGE) que estimulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) e inflamación. La activación crónica de los AGE ha demostrado que promueve la vía de la transformación tumoral de las células epiteliales y la resistencia de las células tumorales al estrés oxidativo⁶. Además, durante la progresión del cáncer, las células tumorales cambian su fuente de energía desde la fosforilación oxidativa mitocondrial a una vía glucolítica dependiente de la glucosa menos eficiente. Este fenómeno, aún no del todo aclarado, se conoce como el *efecto Warburg* y ha sido reconocido como un sello distintivo de prácticamente todos los tipos de cáncer. En consecuencia, las células tumorales requieren una mayor captación de glucosa para proporcionar energía y continuar su proliferación^{2,5}.

Hiperinsulinemia

La hiperinsulinemia endógena, observada principalmente en personas con DM2 en respuesta a la reducción de la sensibilidad a la insulina de los tejidos periféricos, también puede contribuir a la relación entre la DM2 y el cáncer mediante la activación de los receptores de insulina, los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y

receptores híbridos de insulina/IGF-1; todos ellos pueden estimular la proliferación de células cancerosas y su supervivencia, promoviendo las metástasis y favoreciendo así la progresión del cáncer. De hecho, las células cancerosas frecuentemente muestran niveles aumentados de receptores de insulina, en su mayoría de la isoforma A (que carece de exón 11), cuya activación es más responsable de los efectos mitogénicos que metabólicos y también muestran una alta afinidad por IGF-2. Además, las altas concentraciones de insulina endógena observadas en personas con DM2 se asocian con una síntesis hepática reducida de IGFBP-1 (la principal globulina fijadora de IGF-1), lo que conduce a una mayor biodisponibilidad de IGF-1 y un aumento de sus conocidos efectos mitogénicos⁷.

Inflamación

La inflamación crónica puede establecer un microambiente de apoyo al tumor que favorezca el proceso neoplásico, caracterizado por altos niveles de estrés oxidativo y especies de oxígeno reactivo, producción anormal de adipocinas y activación de vías proinflamatorias. Se ha informado de niveles circulantes elevados de citoquinas específicas derivadas del tejido adiposo que promueven el crecimiento de células tumorales (factor de necrosis tumoral- α [TNF- α], interleucina [IL-6]), potencian las metástasis (TNF- α , IL-6, factor de crecimiento transformante [TGF- α]), aumentan la angiogénesis (TNF- α , IL-17, TGF- α) y alteran la función de macrófagos y células *natural killer* (NK)²⁻³.

Obesidad

Múltiples factores contribuyen potencialmente a la progresión del cáncer en la obesidad y DM2, incluyendo la hiperinsulinemia y el IGF-1, hiperglucemia, dislipidemia, adipocinas y citoquinas y el microbioma intestinal. Estos cambios metabólicos pueden contribuir, directa o indirectamente, a la progresión del cáncer. Por lo tanto, la obesidad y, específicamente, la obesidad abdominal, se asocia con la inflamación del tejido adiposo, por la producción de citoquinas y el aumento en las concentraciones circulantes de adipocinas (producidas por la grasa). Estos cambios pueden contribuir a la resistencia a la insulina en tejidos metabólicos (grasa, hígado y músculo esquelético), que requieren una mayor producción de insulina de las células beta pancreáticas para mantener niveles normales de glucosa. Esto, a su vez, conduce a la hiperinsulinemia, que aumenta el IGF-1 y altera las concentraciones circulantes de proteínas de unión a IGF (IGF-BP). Esta reacción podría reducir la apoptosis y aumentar la capacidad celular de proliferación en las células diana, lo que conduce al desarrollo de tumores⁵⁻⁷.

PREVENCIÓN

La prevención tiene el mayor potencial para reducir la carga de la DM2 y las comorbilidades asociadas. El objetivo a nivel

de la población es mejorar el control glucémico y reducir otros factores de riesgo cardiometabólicos (p. ej., presión arterial, colesterol). La vigilancia de los factores de riesgo cardiometabólicos parece particularmente atractiva para mejorar el estilo de vida (es decir, actividad física, alimentación saludable y abandono del hábito tabáquico) y así mejorar no solo la salud cardiometabólica, sino también el riesgo de enfermedades crónicas como el cáncer².

Aunque la evidencia sobre los fármacos antidiabéticos que afectan el riesgo de cáncer no es concluyente, la terapia antidiabética no debe reconocerse como un factor de riesgo contribuyente. Por lo tanto, el riesgo de cáncer no debe ser un factor importante en la elección entre las terapias disponibles para el control glucémico en la mayoría de las personas con DM2⁵.

No debemos obviar la importancia de la intervención temprana para abordar la obesidad y reducir las tasas de cánceres relacionados con la misma, tanto en personas mayores como en jóvenes³. Quizás en este punto tengan un papel notorio las dietas que contribuyen a la mejora cardiometabólica y ponderal, así como los tratamientos con antidiabéticos no insulínicos que disminuyen el peso de las personas con DM2. Se recomienda examinar a las personas con DM2 para detectar cáncer según lo aconsejado para todas las personas en sus grupos de edad y sexo⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and metaanalysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia* 2018; 61:2140-2154.
2. Rey-Reñones C, Baena-Díez JM, Aguilar-Palacio, I, Miquel C, Grau M. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: Epidemiology, Physiopathology and Prevention. *Biomedicine* 2021, 9, 1429.
3. Qiang JK, Lipscombe LL, Lega IC. Association between diabetes, obesity, aging, and cancer: review of recent literature. *Transl Cancer Res.* 2020 Sep;9(9):5743-5759.
4. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E, et al. Association of Type 2 Diabetes With Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 Million People. *Diabetes Care* 2020 Sep;43(9):2313-2322.
5. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, et al. Diabetes and Cancer: Pathophysiological Fundamentals of a 'Dangerous Affair'. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:378-88.
6. Zhu B, Qu S. The Relationship Between Diabetes Mellitus and Cancers and Its Underlying Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 11;13:800995.
7. Wang X, Ding S. The biological and pharmacological connections between diabetes and various types of cancer. *Pathol Res Pract.* 2021 Nov;227:153641.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010 Jul;33(7):1674-85.