

Diabetes, obesidad y cáncer

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Gipuzkoa). Osakidetza redGDPS

DIABETES Y CÁNCER

La diabetes y el cáncer son enfermedades comunes con un gran impacto en la salud mundial y su incidencia se está incrementando globalmente. La prevalencia de cáncer es difícil de establecer por la dificultad de los registros en diversos países, pero se estima que en 2008 fueron diagnosticados 12,4 millones de nuevos casos de cáncer. Los cánceres más comúnmente diagnosticados son los de pulmón/bronquios, mama y colorrectal, mientras que las causas más comunes de muerte por cáncer son pulmón, estómago e hígado¹. En Estados Unidos los más habitualmente diagnosticados son el de próstata, pulmón/bronquios y colorrectal en varones, y mama, pulmón/bronquios y colorrectal en mujeres. En el mundo entre la edad de 20 a 79 años se estima una preva-

lencia de diabetes (DM) del 6,6%². En 2007 la prevalencia de diabetes en Estados Unidos era de un 10,7% en las personas mayores de 20 años; la diabetes tipo 2 (DM2) es la más común y se estima que supone un 95% de los casos totales de DM³.

Nos preguntamos si verdaderamente existe una asociación entre la DM y la incidencia de cáncer y su pronóstico. Recientemente diversas publicaciones, entre ellas algunos metaanálisis, indican que los procesos neoplásicos se producen en mayor medida en las personas con DM (tabla 1). El riesgo relativo en los pacientes con DM2 es de dos veces o mayor para los cánceres de hígado, páncreas y endometrio, y es menor para otros como mama, colorrectal y vejiga⁴⁻⁶.

Tabla 1: Diabetes tipo 2 y riesgo de cáncer

Tipo de cáncer	Metaanálisis	Número de estudios de cohortes/casos-control*	Número de cánceres	Risk ratio (IC 95%)
Mama (todos)	Larsson et al., 2007	15/5	30.407	1,20 (1,12-1,28)
Premenopáusicas	Larsson et al., 2007	No consta	No consta	0,91 (0,62-1,34)
Posmenopáusicas	Larsson et al., 2007	No consta	No consta	1,16 (1,09-1,24)
Colorrectal	Larsson et al., 2005	9/6	26.306	1,30 (1,20-1,40)
Endometrio	Friberg et al., 2007	3/13	7.596	2,10 (1,93-3,24)
Hígado	El-Serag et al., 2006	13/13	No consta	2,50 (1,93-3,24)
Páncreas	Huxley et al., 2005	19/17	9.220	1,82 (1,71-1,94)
Linfoma no Hodgkin	Mitri et al., 2008	5/11	No consta	1,19 (1,07-1,32)
Vejiga	Larsson et al., 2006	3/7	No consta	1,24 (1,08-1,42)
Próstata	Kasper et al., 2006	12/7	20.373	0,84 (0,76-0,93)

Las cifras son estimaciones ajustadas. * Los diferentes metaanálisis tuvieron una importante heterogeneidad en la forma en que incluyeron los estudios. Los estudios de cohortes incluyeron cohortes de población y de pacientes diabéticos; los estudios casos-control variaron desde estudios de base hospitalaria a otros de base poblacional. El criterio de inclusión de diabetes fue heterogéneo: la mayoría de los metaanálisis incluyeron estudios con pacientes diabéticos tipo 1 y 2 (variable definida).

Renehan et al.⁶.

IC: intervalo de confianza.

Existen factores como los hábitos sociales y los estilos de vida que pueden incidir en la prevalencia de la DM e, igualmente, en la de cáncer. También vemos que el pronóstico de las neoplasias puede alterarse por la condición de tener DM.

En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC), tras el seguimiento a 10.892 personas durante nueve años, se constató que a partir del consumo de más de 10 paquetes/año los fumadores tenían un riesgo aumentado de padecer DM, *hazard ratio* (HR): 1,07 (1,04-1,10)⁷. Dentro de este mismo estudio se constató que los pacientes que abandonaban el hábito de fumar durante los tres primeros años tenían un aumento en el riesgo de tener DM de HR: 1,73 (1,19-2,53), ajustado por distintos factores (índice de masa corporal [IMC], edad, sexo, etc.)⁷.

En un estudio de Thompson et al.⁸ sobre la incidencia de la actividad física en personas con estadios prediabético y diabético sobre la mortalidad por cáncer, se observa que los grados de menor actividad física se relacionan con mayores tasas de mortalidad en ambos estadios, siendo mayor en los estados diabéticos.

La situación de padecer DM tiene influencia en la condición de realizarse cribados de distintos exámenes de salud o de realizarlos tardíamente. En un estudio sobre la utilización de los servicios de cribado de cáncer en Estados Unidos entre 1999-2002 en MEDICARE (seguro médico estatal para ancianos y minusválidos en Estados Unidos), en las mujeres con DM, comparadas con las que no tienen DM, la probabilidad de realizarse una mamografía era: *odds ratio* (OR): 0,83 (0,78-0,88); y de cribado colorrectal: OR: 0,79 (0,70-0,88)⁹.

En otro estudio de Fleming et al.¹⁰ sobre la base de datos MEDICARE en Estados Unidos, las mujeres con DM tenían una probabilidad un 24-27% mayor de ser diagnosticadas en estadios avanzados de cáncer de mama.

Diversos estudios apuntan a que la mortalidad por todas las causas en pacientes con tumores es diferente en función de la condición de tener o no DM. Así, en el estudio de Barone et al.¹¹, se constató que las mujeres con DM y con procesos neoplásicos tenían mayor probabilidad de morir comparadas con las no DM, según los distintos cánceres; endometrio HR: 1,76 (1,34-2,31); mama HR: 1,61 (1,46-1,78); y colorrectal HR: 1,32 (1,24-1,41). Esta tendencia se ve corroborada por un estudio sobre supervivencia en mujeres con DM y cáncer de mama realizado en Ontario (Canadá) entre 1995-2006, en el que hay un mayor riesgo de mortalidad, HR: 1,39 (1,22-1,59)¹².

En un metaanálisis reciente sobre mortalidad en pacientes con cáncer de próstata, los pacientes con DM presentaban un incremento de la mortalidad, HR: 1,57 (1,12-2,20)¹³. La remisión completa de leucemia linfática aguda tras el tratamiento quimioterápico, según el estado glucémico, fue de 52 frente a 24 meses, $p < 0,001$ ¹⁴.

Un metaanálisis de 15 estudios sobre mortalidad posoperatoria hasta los 30 días, en pacientes con cáncer, demostró que los pacientes con DM previa tenían un riesgo de mortalidad aumentado, HR: 1,85 (1,40-2,25)¹⁵.

Entre las posibles causas de la alta letalidad de los pacientes con DM con cáncer están las siguientes:

1. En el momento del diagnóstico, los cánceres se encuentran en fase más avanzada.
2. Es más probable que los pacientes con DM tengan recidivas de procesos neoplásicos.
3. Los tratamientos para el cáncer son diferentes por la condición de DM.
4. La DM aumenta el riesgo de complicaciones, como las infecciones.

CÁNCER Y OBESIDAD

Los pacientes con sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) u obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tienen un mayor riesgo de tener ciertos cánceres y éste se acrecienta en función del aumento del IMC (por 5 kg/m^2); así, en un metaanálisis en mujeres en función del IMC se constató que el riesgo era mayor para el cáncer de endometrio, HR: 1,59 (1,50-1,68), vesícula biliar, HR: 1,59 (1,0-2,47), siendo también en menor medida significativo para el adenocarcinoma de esófago, renal, leucemia, tiroides, mama en posmenopausias, páncreas, mieloma múltiple, colon y linfoma no Hodgkin¹⁶. En el estudio European Prospective Investigation into Nutrition, Cancer and Health (EPIC) and the investigation on nutrition and cancer in Europe también se confirma el aumento de riesgo de ciertos tumores en pacientes obesos sin aumento significativo del carcinoma de colon en mujeres, pero sí éste en varones¹⁷ (tabla 2).

La condición de tener obesidad parece que también influye en la probabilidad de realizarse el test de Papanicolau para despistaje de cribado de cáncer de cérvix. En un metaanálisis de Maruthur et al.¹⁸ se constata que en función del aumento del IMC disminuye la OR de realizarse el test desde 0,91 a 0,62.

El patrón de distribución de la grasa corporal cambia el riesgo de padecer anomalías metabólicas, siendo la dis-

Tabla 2: Obesidad y riesgo de cáncer en el estudio EPIC

	IMC < 25 (kg/m ²)	IMC 25-29,9 (kg/m ²)	IMC ≥ 30 (kg/m ²)
Cáncer de esófago (adenocarcinoma)	1	1,21	1,80
Cáncer de mama posmenopáusico	1	1,30	1,31
Cáncer de endometrio	1	1,11	2,00
Cáncer renal en varones	1	0,81	1,06
Cáncer renal en mujeres	1	1,40	1,68
Cáncer de colon en varones	1	1,00	1,41
Cáncer de colon en mujeres	1	1,16	1,07

IMC: índice de masa corporal.

tribución fémoro-glútea típica de las mujeres la que dispone de un menor riesgo, y no así la abdominal más típica del varón y que presenta un mayor riesgo de enfermedades emparentadas con el riesgo cardiometabólico. En el estudio EPIC se constata una relación entre cáncer de colon y perímetro de cintura significativo, que no lo es, sin embargo, por el IMC en las mujeres.

En este mismo estudio el riesgo de mortalidad aumenta a partir de un IMC de 25,3 kg/m² en los varones y de 24,3 kg/m² en las mujeres¹⁷. Este riesgo de mortalidad en cuanto al perímetro de cintura corresponde con 95 cm en varones y 80 cm en mujeres en el estudio EPIC.

Como resumen y conclusiones podríamos decir lo siguiente:

1. Existe una evidencia convincente de que el aumento de grasa corporal conlleva un elevado riesgo de tener cáncer de esófago (adenocarcinoma), endometrio, mama posmenopáusico, renal, páncreas y colorrectal.
2. El IMC no captura el riesgo de ciertos cánceres que son debidos a la adiposidad (cáncer de colon en mujeres, cáncer de próstata y cáncer de páncreas).
3. El perímetro de cintura puede ser una información adicional sobre el riesgo de cáncer.

CÁNCER, OBESIDAD Y DIABETES TIPO 2

Existen distintos factores no modificables comunes a estos procesos y que son la edad, el sexo, la actividad física, la dieta, el alcohol y el hábito tabáquico.

Sin embargo, ¿cuáles son los posibles mecanismos biológicos entre la DM, la obesidad y el cáncer? La carcinogénesis es un proceso complejo de transformación a la malignidad

celular que podríamos dividir en múltiples pasos, que serían: la iniciación (primer paso de irreversibilidad para todo cáncer), la promoción (estimulación del crecimiento de las células iniciadas) y la progresión (desarrollo de un fenotipo agresivo de desarrollo celular). Los factores pueden influir en uno o más pasos de este camino y asociarse con mayor incidencia de ese cáncer o su mortalidad. Los mecanismos por los que la DM y la obesidad pueden influir son:

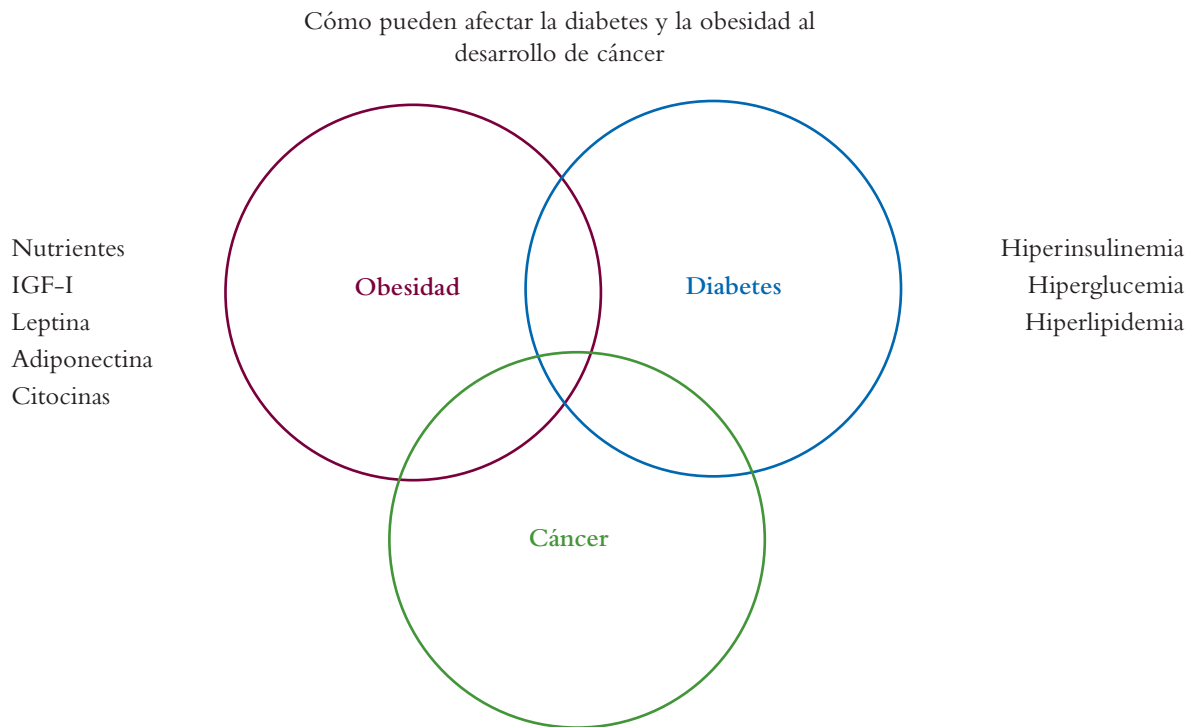
- A. La hiperinsulinemia (debido a la resistencia a la insulina endógena o exógena), que tiene influencia en el eje de los receptores de insulina/factor de crecimiento insulínico.
- B. La hiperglucemia.
- C. El proceso de inflamación crónica liderado por las citocinas y el tejido adiposo como órgano endocrino activo⁴ (figura 1).

El eje insulina/factor de crecimiento insulínico

Los receptores de la insulina y del factor de crecimiento insulínico (IGF) forman una compleja red en los receptores superficiales de las células. Hay descritos receptores homodímeros y heterodímeros y todas las funciones vienen mediadas por las respuestas de estos receptores. La mayoría de los cánceres expresan en su superficie celular receptores de insulina y de IGF-I (tipo I). La isoforma A del receptor insulínico puede estimular la mitogénesis inducida por la insulina, aun sin presencia de IGF-I receptores. La recaptación de glucosa en las células tumorales es independiente de la unión de la insulina a su receptor y los efectos de la activación del receptor de insulina pueden relacionarse más con la supervivencia y la mitogénesis de las células neoplásicas.

Múltiples caminos se activan después de que los receptores de insulina o IGF-I interactúan con sus ligan-

Figura 1: Posibles mecanismos biológicos entre la DM2, la obesidad y el cáncer



IGF-I: factor de crecimiento insulínico tipo I.

dos, comenzando las proteínas adaptadoras de la fosforilación, de las que la más notable es la de sustrato del receptor de insulina, y esta señal activa la estimulación de múltiples fenotipos de cáncer, como la proliferación, la protección del estímulo apoptótico, la invasión y metástasis, y la promoción y progresión a numerosos tipos de células cancerígenas.

A parte de los efectos directos de la insulina en las células cancerígenas, es posible que la hiperinsulinemia promueva la carcinogénesis a través del IGF-I. La insulina reduce la producción hepática de la proteína que liga al IGF (IGFBP)-1 y posiblemente al IGFBP-2, con los consiguientes aumentos en sangre circulante; si tenemos en cuenta que el IGF-I tiene efectos mitogénicos mucho más potentes y actividades apoptóticas que la insulina, puede actuar como estímulo de crecimiento en células preneoplásicas y neoplásicas que expresen receptores de insulina, IGF-I o híbridos.

Hiperglucemia

Las hipótesis de que la dependencia de numerosos cánceres necesita altos requerimientos de glucosa está en la base

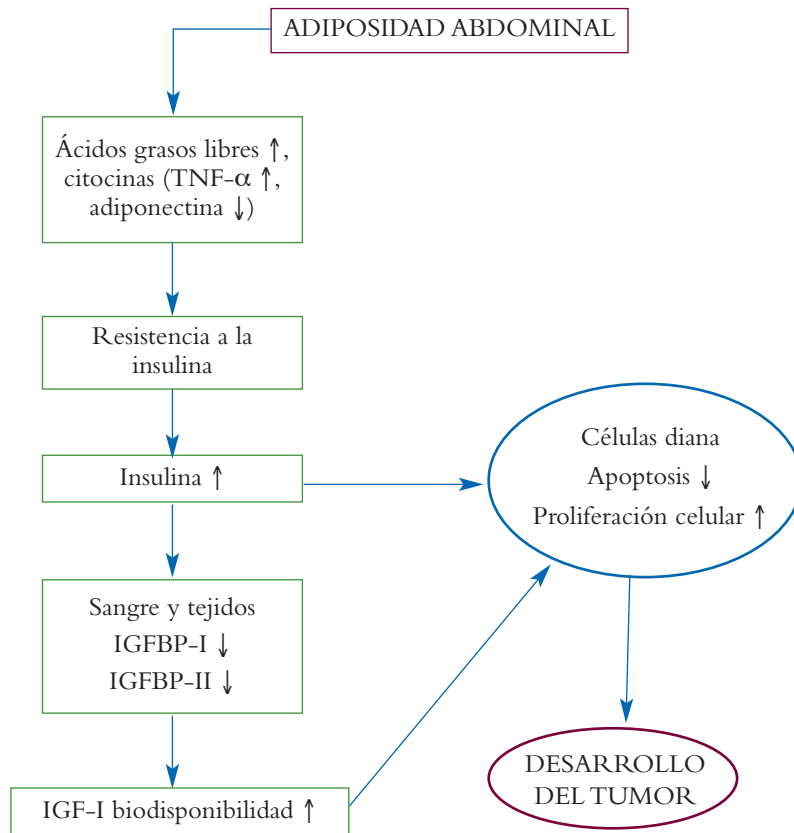
incipiente de esta teoría. Pero la realidad es que la mayoría de los tumores tienen mecanismos de captación de glucosa independientes de los niveles de glucemia en sangre. Los modelos *in vivo* sugieren que las neoplasias no tienden al crecimiento en este medio hiperglucémico y los datos sugieren que es más importante la activación del receptor insulínico que la hiperglucemia en determinar el crecimiento de un tumor.

Proceso inflamatorio y citocinas

Además de los efectos directos de la insulina, la DM2 y/o la obesidad, existen otros caminos que pueden intensificar la progresión a la malignidad de los tejidos. El tejido adiposo produce ácidos grasos libres, interleucina 6, proteína quimioatáctica de los monocitos, factor inhibidor del activador del plasminógeno-1, adiponectina, leptina y el factor de necrosis tumoral α . Cada uno de estos factores puede desempeñar un rol en la regulación de la transformación o la progresión a cáncer (figura 2).

Tras el estudio de los posibles mecanismos biológicos entre DM, obesidad y cáncer, cabría preguntarse si los tratamientos aplicados en la DM tienen influencia sobre el

Figura 2: Obesidad y cáncer. Potenciales mecanismos



TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IGF: factor de crecimiento insulínico; IGFBP: proteína que liga al IGF. Modificado de Calle a Kaaks. Nat Rev Cancer 2004.

riesgo de tener cáncer o su pronóstico. Podríamos resumir que existe todavía una evidencia limitada de que la metformina está asociada con un menor riesgo de cáncer y que la insulina exógena está relacionada con un aumento de riesgo de cáncer. Son necesarios más estudios para clarificar estas evidencias y evaluar si la insulina glargina está más fuertemente asociada con el riesgo de tener cáncer que las otras insulinas⁴.

Como resumen y recomendaciones podríamos concluir que:

- Tanto la DM como la obesidad están asociadas con un riesgo aumentado de algunos cánceres. En la DM predominan el de hígado, páncreas, endometrio, colorrectal, mama y vejiga, en la obesidad, endometrio, esófago, mama, renal y colorrectal.

- Los posibles mecanismos biológicos que explican esta asociación preferentemente son la hiperinsulinemia (eje insulina/IGF-I), la hiperglucemia y el proceso crónico inflamatorio mediado por las citocinas.
- Los pacientes con DM y los profesionales de la salud deben concienciarse de la necesidad de cribado para ciertos tipos de cánceres, según la edad y el sexo. Dentro de la prevención primaria estaría el dejar el hábito tabáquico y el manejo adecuado del control del peso, así como una promoción de los estilos de vida saludables (dieta saludable y actividad física).
- Aun siendo limitada, la evidencia sugiere que la metformina está asociada con un menor riesgo de cáncer y que la insulina exógena está asociada con un mayor riesgo de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Cancer Report 2008 [article online], 2008. Boyle P, Bernard L, eds. Cedex, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2008. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/index.php>.
2. IDF Diabetes Atlas [article online]. 4th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2009. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
3. National Diabetes Fact Sheet: General Information and National Estimates on Diabetes in the United States, 2007 [article online]. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2008. Disponible en: http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2007.pdf.
4. 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.
5. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
6. Renehan A, Smith S, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010;375:2201-2.
7. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152(1):10-7.
8. Thompson AM, Church TS, Janssen I, Katzmarzyk T, Earnest CP, Blair SN. Cardiorespiratory fitness as a predictor of cancer mortality among men with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:764-9.
9. McBean AM, Yu X. The underuse of screening services among elderly women with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1466-72.
10. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, Pavlov D, Chen K. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care* 2005;43:132-40.
11. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(23):2754-64.
12. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. The impact of diabetes on survival following breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:389-95.
13. Snyder CF, Stein KB, Barone BB, Peairs KS, Yeh HC, Derr RL, et al. Does pre-existing diabetes affect prostate cancer prognosis? A systematic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:58-64.
14. Yeh HC. Diabetes, obesity and cancer. Estocolmo: European Association for the Study of Diabetes (EASD); 2010. Disponible en: <http://easd.conference2web.com/content/all%23/?events=3>.
15. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:931-9.
16. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of retrospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
17. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjondeland A, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;13:920-31.
18. Maruthur NM, Bolen SD, Brancati FL, Clark JM. The association of obesity and cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2009;17:375-81.