

## Diabetes y cáncer: la enfermedad y los fármacos

Dr. José Juan Alemán Sánchez

*Médico de familia. Gerencia de Atención Primaria de Tenerife*

La diabetes mellitus (DM) y el cáncer son enfermedades crónicas muy heterogéneas, con un carácter etiológico multifactorial y de pronóstico grave. Ambas comparten además una alta tasa de incidencia y de prevalencia crecientes en los países industrializados y frecuentemente son diagnosticadas en un mismo individuo. Se ha postulado desde hace más de ochenta años una posible relación entre ambas entidades, pero solo hasta la última década la evidencia epidemiológica acumulada que sugiere que esta relación podría ser causal ha sido significativa.

En la actualidad existe evidencia epidemiológica que permite plantear que la incidencia de cáncer es mayor en los pacientes con DM e indicar claramente que el riesgo de desarrollar cáncer en estos pacientes no es debido al azar. Se ha demostrado que el riesgo de varios tipos de cáncer, incluido el de hígado, páncreas, mama, colon y recto, tracto urinario y órganos reproductores femeninos, está incrementado en los pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

Las bases para explicar esta posible relación de causalidad son aún motivo de discusión. Se sugiere como mecanismo biológicamente más plausible la resistencia a la insulina (RI), la hiperinsulinemia y los niveles elevados del factor de crecimiento insulínico tipo 1 que existen en los pacientes con DM. Estos factores interactúan promoviendo el crecimiento de células cancerígenas, a lo que contribuye muy especialmente la obesidad, la hiperglucemia, el ambiente de inflamación crónica sistémica de bajo grado y el estrés oxidativo. Sin embargo, son múltiples los factores de confusión que hacen que sea difícil de evaluar con precisión el riesgo de cáncer en los pacientes diabéticos, factores que incluyen la duración de la DM, las variaciones en el control metabólico, los diferentes fármacos utilizados para el tratamiento y la presencia de complicaciones crónicas. A ello se suman los diversos factores de riesgo comunes a ambas entidades.

Por otro lado, disponemos de datos que señalan que los pacientes con DM tienen una menor tasa de detección pre-

coz del cáncer, una menor tasa de supervivencia y una mayor tasa de mortalidad por esta causa, todas ellas comparadas con las tasas que presenta la población sin DM.

Teniendo presente el potencial papel de la hiperglucemia en la relación entre DM y cáncer, y cómo este presenta una mayor incidencia y peor pronóstico, sería razonable plantear el control glucémico como una diana atractiva para reducir estos riesgos. Sin embargo, lamentablemente estudios recientes sugieren que el mejor control de la hiperglucemia no modifica ni la mayor incidencia ni el peor pronóstico de cáncer comparado con pacientes diabéticos con un pobre control de la hiperglucemia<sup>2</sup>.

Otras dianas que se han barajado han sido la reducción del peso corporal, el aumento de la actividad física y la dieta. La obesidad es la comorbilidad más frecuente en la DM tipo 2 y actúa sinérgicamente con la DM para exacerbar el estrés oxidativo y el estado proinflamatorio crónico, los cuales pueden persistir durante años reduciendo la capacidad antioxidante intracelular. Está bien consolidada la asociación entre obesidad y DM, cáncer y mortalidad, y que las intervenciones para reducir el peso corporal se traducen en la reducción de estas variables. De igual forma, la dieta y la actividad física juegan un papel importante en el desarrollo tanto de DM como de cáncer. Numerosos estudios observacionales han mostrado de manera consistente que el incremento de la actividad física y una dieta saludable reducen el riesgo de determinados tipos de cáncer y el debut de DM.

En el presente artículo describiremos algunos aspectos epidemiológicos de la asociación entre DM y cáncer, y el posible papel que pueden jugar los fármacos antidiabéticos.

### **RIESGO DE CÁNCER Y DIABETES**

El hecho de que la diabetes sea considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de patología oncológica

está apoyado por el aumento de la frecuencia de diversos tipos de cáncer en los pacientes con diabetes comparados con los no diabéticos. Algunos autores proponen que el cáncer ha de ser considerado como una complicación crónica de la diabetes.

La mayoría de los estudios que han explorado esta asociación son estudios de casos-control y unos pocos estudios de cohortes longitudinales. La mayoría de ellos incluyen tanto a varones como a mujeres y aportan los riesgos relativos de la aparición de cáncer tras al menos un año de duración de la diabetes. Estos riesgos relativos varían según una serie de factores que incluyen la duración de la diabetes, el grado de control, la edad y sexo, el tipo de medicación y el tiempo de su uso, los antecedentes familiares de cáncer y el tipo específico de cáncer.

Los tipos de cáncer con mayor riesgo de asociación con la DM son fundamentalmente: hepático, pancreático, colorrectal, mama, tracto urinario y endometrial. Los mayores riesgos corresponden al cáncer de hígado y al de páncreas y son de estos de los que disponemos de mayor información. Ambos órganos están implicados en la homeostasis de la glucosa y expuestos a dosis altas de concentraciones de insulina: el páncreas como órgano productor y el hígado a través de las altas concentraciones de insulina existentes en la circulación portal. Por otro lado, el cáncer de próstata presenta menor incidencia en los pacientes con DM, lo que ha sido consistente en los diversos estudios y metaanálisis, de modo que la DM se comporta como un factor protector. Otros tipos de cáncer sólidos menos frecuentes (pulmón, sistema

nervioso central, etc.), el cáncer de piel y los hematológicos no han sido aún bien estudiados.

En la tabla 1 se detallan los riesgos relativos de los tipos de cáncer mejor estudiados y según los resultados aportados por diversos metaanálisis.

### Cáncer de hígado

La asociación entre el cáncer de hígado y la DM está bien documentada y es, con marcada diferencia, el cáncer que presenta el mayor riesgo incrementado en los pacientes con DM comparados con los que no tienen DM. La mayoría de los estudios epidemiológicos han mostrado un riesgo dos o tres veces mayor de incidencia de cáncer hepatocelular en los pacientes con DM<sup>3</sup>.

Aunque el mecanismo fisiopatológico que subyace en esta asociación no es bien conocido, la inflamación hepática y los fenómenos de regeneración parecen jugar un papel en esta mayor incidencia. Las células hepáticas están expuestas fisiológicamente a mayores concentraciones de insulina que otros tejidos, condición que se ve exacerbada por el estado de RI e hiperinsulinemia compensatoria que se observa en la mayoría de los pacientes con DM tipo 2. Otros mecanismos adicionales que se imbrican en la patogenia son la mayor incidencia de hiperlipemia, el mayor riesgo de esteatosis hepática no alcohólica y la cirrosis. También se han señalado otros factores, como la infección por virus de la hepatitis B y C, ambas más frecuentes en los pacientes con DM.

**Tabla 1.** Riesgo relativo de cáncer en pacientes con diabetes según localización y sexo

Localización	Global RR (IC 95 %)	Varones RR (IC 95 %)	Mujeres RR (IC 95 %)
Hepático	2,51 (1,90-3,20)	NA	NA
Páncreas	1,82 (1,66-1,89)	1,73 (1,59-1,88)	1,57 (1,3-1,89)
Tracto biliar y vesícula	1,43 (1,18-1,72)	1,31 (1,17-1,47) (tracto biliar) 1,26 (0,99-1,62) (vesícula)	1,29 (1,13-1,46) (tracto biliar) 1,37 (1,16-1,61) (vesícula)
Endometrio	2,10 (1,75-2,53)	-	2,10 (1,75-2,53)
Mama	1,20 (1,12-1,28)	-	1,20 (1,12-1,28)
Próstata	0,84 (0,76-0,93)	0,84 (0,76-0,93)	-
Riñón	1,50 (1,30-1,70)	NA	NA
Colorrectal	1,30 (1,20-1,40)	1,29 (1,15-1,44)	1,33 (1,23-1,44)
Vejiga urinaria	1,24 (1,08-1,42)	NA	NA
Linfoma no Hodgkin	1,19 (1,04-1,35)	0,98 (0,79-1,22)	1,38 (1,06-1,80)
Todos	1,10 (1,04-1,17)	1,14 (1,06-1,23)	1,18 (1,08-1,28)

IC: índice de confianza; RR: riesgo relativo; NA: no aportado.

### Cáncer de páncreas

---

El cáncer de páncreas ha mostrado un patrón epidemiológico temporal diferente al del resto de los cánceres de compleja explicación. Hasta la actualidad no se ha podido demostrar una relación de temporalidad entre DM y cáncer, con la excepción del cáncer de páncreas. Algunos estudios sugieren un incremento bimodal en la incidencia de cáncer de páncreas en los pacientes con DM, al presentar la mayor incidencia de forma precoz al inicio de la DM (generalmente en los 2-4 primeros años tras el debut de la DM), disminuir esta incidencia posteriormente e incrementarse ligeramente tras una larga evolución de la DM. Efectivamente, el riesgo relativo según los metaanálisis es de 1,82 (intervalo de confianza [IC] al 95 %, 1,66-1,89), mientras que si la diabetes es de menos de cuatro años de evolución el riesgo relativo es de 2,1 y de 1,5 para diabetes de más de cinco años de evolución. Datos recientes han encontrado riesgos relativos de cáncer de páncreas de 3,7, 2,9, 1,7 y 1,6, según el tiempo de evolución de la DM fuera de tres meses a un año, de uno a dos años, de dos a tres años y de tres a diez años, respectivamente, todos ellos con significación estadística. En definitiva, el cáncer de páncreas presenta una correlación negativa con la duración de la DM<sup>4</sup>.

Se postula que la DM puede ser causa de cáncer de páncreas, pero también puede ser consecuencia de este. El cáncer de páncreas destruye los islotes betapancreáticos a través de la liberación de citocinas producidas por el tumor más que por invasión y destrucción tisular. El debut brusco de una diabetes en un adulto puede ser un indicador de malignidad pancreática, de tal forma que la aparición de diabetes con hipertrigliceridemia en un sujeto delgado de 45-50 años de edad ha de hacernos descartar el cáncer pancreático. En el supuesto de que la DM fuera una manifestación precoz del cáncer de páncreas, el período de latencia se supone que ha de ser corto, pero si la DM es un factor etiológico del cáncer, la relación entre ambas entidades supondría un mayor período de tiempo de exposición. Aún se precisan más estudios para esclarecer estos datos.

### Cáncer de próstata

---

El cáncer de próstata, a diferencia de los otros tipos de cáncer, ha mostrado de forma consistente una menor incidencia en los pacientes con DM comparados con los no diabéticos. Así, dos metaanálisis han encontrado resultados similares mostrando riesgos relativos de 0,91 (IC 95 %, 0,86-0,96) y 0,84 (IC 95 %, 0,76-0,93). Se ha señalado que los niveles circulantes de testosterona que presentan los pacientes con DM pueden justificar esta menor incidencia.

Sin embargo, otros factores metabólicos y hormonales se han mostrado elementos potenciales para contribuir en esta relación inversa entre diabetes y cáncer de próstata. Entre estos elementos se incluyen las concentraciones de leptina, el uso generalizado de estatinas y de metformina y los cambios de estilos de vida y de alimentación para el tratamiento de la diabetes.

### Otros tipos de cáncer

---

Se dispone de mucha menor información del resto de los tipos de cáncer, con datos no siempre consistentes, y los resultados no suelen ser tan significativos estadísticamente como se han mostrado en, por ejemplo, el cáncer hepático y el pancreático. Sin embargo, podemos hacer algunas consideraciones puntuales.

El exceso de riesgo de cáncer de mama y endometrio es independiente de la obesidad y las hormonas sexuales son el factor más frecuentemente involucrado en su fisiopatología. La hiperinsulinemia puede actuar aumentando los niveles de estrógenos al estar reducidas las proteínas transportadoras de hormonas sexuales y también puede estimular la síntesis de andrógenos sintetizados en el estroma ovárico. El incremento en la incidencia del cáncer de riñón ha sido atribuido a la hiperinsulinemia y a la obesidad, pero también a factores específicos, principalmente a la hipertensión. En el caso de cáncer de vejiga, se ha señalado como factor adicional el incremento de riesgo de las infecciones urinarias de repetición y, en el cáncer colorrectal, se han postulado mecanismos que incluyen el enlentecimiento del tránsito intestinal y las concentraciones elevadas de ácido biliar fecal que presentan los pacientes con DM. Finalmente, algunos estudios han encontrado un moderado aumento del riesgo de linfoma no Hodgkin, que puede obedecer a una disfunción del sistema inmune como consecuencia de la alteración de la actividad de los neutrófilos y de las anomalías en la inmunidad celular y humoral que frecuentemente acompaña a la DM.

### Supervivencia y mortalidad por cáncer

---

La DM no solo se asocia a una mayor incidencia de cáncer, sino también a una menor supervivencia y a una mayor mortalidad por esta causa, si bien los datos son mucho más limitados comparados con aquellos de que se dispone de los estudios de incidencia.

Los pacientes diabéticos presentan un peor pronóstico tras el diagnóstico de cáncer. Las razones son multifactoriales

y complejas, incluido el diagnóstico tardío del cáncer por un menor número de pruebas de despistaje o una menor efectividad de estas en los pacientes con DM, la mayor proliferación celular atípica en un ambiente de hiperinsulinemia y RI, las diferencias en la respuesta a los tratamientos y la influencia de comorbilidades relacionadas con la DM. Con todo ello, no existe aún una hipótesis sustancial que explique este peor pronóstico de forma plausible.

Los estudios de mortalidad son aún más complejos de interpretar, ya que la mortalidad depende tanto de la incidencia como de la supervivencia. Después de controlar por factores de confusión, la DM se asocia con un incremento de mortalidad por todos los tipos de cáncer de un 10 % aproximadamente en comparación con aquellos que no presentan DM. Pero estos datos han de interpretarse con cautela, pues este incremento comparado de mortalidad puede estar más relacionado con la DM que con el cáncer<sup>5</sup>.

En la tabla 2 se muestran algunos riesgos relativos de supervivencia y de mortalidad obtenidos según distintos metaanálisis. Quizás sea de interés señalar que, aunque los pacientes con DM tienen reducido el riesgo de cáncer de próstata, los casos diagnosticados tienen aumentada la probabilidad de muerte comparados con los casos en pacientes no diabéticos.

Ante estos riesgos de incidencia de cáncer incrementados y el peor pronóstico que el cáncer comporta en el paciente con DM, es imprescindible la realización de los test de cribado a todos los pacientes con un mayor énfasis si cabe. Estos test son los mismos que los realizados en la población no diabética.

**Tabla 2.** Riesgos de supervivencia y mortalidad específica según diversos metaanálisis

Supervivencia	
Localización	HR (IC 95 %)
Mama	1,49 (1,35-1,65)
Próstata	1,57 (1,12-2,20)
Todos los tipos	1,41 (1,28-1,55)
Mortalidad especificada por cáncer	
Localización	RR (IC 95 %)
Mama	1,24 (0,95-1,62)
Colon	1,26 (1,05-1,50)
Hígado	1,56 (1,30-1,87)
Todos los tipos	1,16 (1,03-1,30)

IC: índice de confianza; RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*.

### Cáncer y diabetes tipo 1

A pesar de las considerables diferencias en la patogenia y en la clínica de la DM tipo 1 y tipo 2, la mayoría de los estudios realizados sobre la asociación entre DM y cáncer no han hecho las apropiadas distinciones entre ellas. Por razones epidemiológicas obvias, la mayoría de estos estudios se han realizado sobre la DM tipo 2 (representa aproximadamente el 90 % de todos los pacientes diabéticos). Como estos pacientes, a diferencia de los pacientes con DM tipo 1, presentan RI e hiperinsulinemia endógena, es cuestionable que los datos expuestos sean extrapolables a los pacientes con DM tipo 1. Además, si existen particularidades en la asociación de cáncer y DM tipo 1, estas probablemente habrán quedado ocultas.

Los escasos estudios realizados recientemente y que han sido diseñados específicamente para abordar esta cuestión no han podido dilucidar si existen circunstancias específicas en esta relación. Así pues, ante las evidentes diferencias fisiopatológicas entre ambos subtipos de DM, los hallazgos antes expuestos han de ser evaluados con suma cautela y de forma muy limitada antes de ser extrapolados a pacientes con DM tipo 1.

### DIABETES, CÁNCER Y FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS

La DM es una enfermedad crónica y progresiva para cuyo control se precisa la utilización de numerosos fármacos generalmente durante años e incluso décadas. El potencial papel de estos fármacos en la génesis del cáncer es incierto. Si existiera esta relación, con los datos disponibles en la actualidad, se presume que este efecto sería escaso.

Los antidiabéticos orales de los que se dispone de mayor información son las sulfonilureas (SU), las biguanidas (metformina) y las glitazonas. Las primeras estimulan la secreción endógena de insulina, mientras que las otras dos aumentan su sensibilidad periférica. Si la hiperinsulinemia juega un papel en el aumento del riesgo de cáncer, es razonable esperar que estos fármacos tengan un efecto diferente sobre la asociación entre DM y cáncer. Más recientemente se han incorporado datos relativos a los distintos tipos de insulinas y de forma aún más limitada sobre glinidas y los incretín-miméticos e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Los datos actualmente no son concluyentes, ya que los estudios realizados presentan importantes limitaciones y factores de confusión. La gran mayoría de los pacientes diabéticos cambian de fármacos o dosis muchas veces en el transcurso de la enfermedad y además la mayoría son tratados

con otros fármacos, especialmente estatinas, aspirina e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, etc. En la mayoría de los casos los efectos de los fármacos han sido comparados en pacientes con antidiabéticos en terapia combinada, generalmente con metformina, con lo cual es difícil separar los efectos de cada uno.

### Secretagogos

---

Los secretagogos incluyen las SU y las glinidas. Algunos estudios preliminares asociaron las primeras a un incremento del riesgo de cáncer, pero cuando se han considerado los factores de confusión esta posible asociación se ha debilitado. Además, las diferentes SU pueden tener distintos efectos. Así, algunos estudios han aportado resultados contradictorios con la utilización de glibenclamida (generalmente dependiente de la dosis). Por otro lado, otros estudios señalan un menor riesgo de cáncer con glicazida<sup>6</sup>. El efecto de las SU sobre el riesgo de cáncer, sea positivo o negativo, no puede ser aún dilucidado con los datos disponibles.

Dado el relativamente corto período de tiempo que las glinidas llevan disponibles en el mercado, no se dispone aún de datos suficientes sobre su papel en la asociación entre DM y cáncer.

### Metformina

---

Varios estudios observacionales apoyan la hipótesis de que la metformina está asociada con un menor riesgo de cáncer. Dado el vínculo biológicamente plausible entre la DM y el cáncer, mediada a través de la RI y la hiperinsulinemia, la asociación observada puede ser debida a la capacidad de este fármaco para reducir la RI, aunque también puede haber mecanismos celulares específicos en la señalización de la insulina, el balance energético y en el metabolismo de la glucosa y de las grasas.

Se ha observado de forma consistente una reducción en la incidencia total de cáncer, un mejor pronóstico y una menor tasa de mortalidad por esta causa en los pacientes tratados con metformina. Los tipos de cáncer en los que se ha señalado un mayor efecto protector son los de colon, páncreas, mama y ovario. No obstante, algunos estudios han observado un ligero incremento en la incidencia de cáncer colorrectal (especialmente en varones) y próstata. En cualquier caso, globalmente se estima que los pacientes diabéticos tratados con metformina tienen entre un 25 % y un 40 % menos incidencia de cáncer que los tratados con aquellos fármacos que aumentan los niveles de insulina, incluidos secretagogos, insulina y análogos<sup>7</sup>.

Estos efectos positivos, a los que hay que añadir su mejor perfil cardiovascular y eficacia clínica en el control de la glucemia, hacen de este fármaco la elección más atractiva en el tratamiento de la DM.

### Glitazonas

---

Algunos estudios epidemiológicos de glitazonas y cáncer han aportado resultados similares a aquellos realizados con metformina, pero con mayor frecuencia se han observado resultados contradictorios. En cualquier caso, muchos de estos estudios fueron realizados con rosiglitazona, retirada ya del mercado, de modo que en la actualidad queda restringido el uso de las glitazonas solo a la pioglitazona.

Respecto a esta última, los datos más recientes no son esclarecedores, pues tras analizar la asociación entre pioglitazona y la incidencia de diez tipos distintos de cáncer no se logró aportar evidencias concluyentes. Algunos datos sugerían de forma no significativa un aumento de melanoma y de linfoma no Hodgkin y una disminución del cáncer de riñón<sup>8</sup>. Con base en los pocos estudios disponibles en la actualidad, no es posible definir de forma precisa el papel de las glitazonas en la asociación entre cáncer y DM.

Mención especial merece la asociación de la pioglitazona y el cáncer de vejiga, ya que esta provocó la reciente modificación de sus indicaciones tras una advertencia de la Agencia Europea del Medicamento (AEM) en 2011. Algunos estudios observacionales señalaron una tendencia al incremento del cáncer de vejiga, con un riesgo un 30 % mayor en aquellos pacientes en los que la duración del consumo de pioglitazona había sido de 12-24 meses o más, además de incrementarse el exceso de riesgo conforme aumentaba el tiempo de exposición. Tras analizar los distintos estudios observacionales, la AEM concluyó que la pioglitazona continuaba siendo un fármaco válido para el tratamiento de determinados pacientes con DM tipo 2, pero que se deben tener presentes ciertas precauciones en su prescripción: la no utilización en pacientes que hayan padecido o padezcan cáncer de vejiga, ni en aquellos con hematuria macroscópica no filiada y limitar su uso en los ancianos por su mayor riesgo de cáncer de vejiga, entre otras.

### Incretín-miméticos e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

---

Son fármacos con poco tiempo de utilización, por lo que la información disponible es muy escasa y en su mayoría corresponde a estudios preclínicos. Los pocos datos disponi-

bles en humanos no aportan información concluyente para señalar un efecto positivo o negativo en su asociación con el cáncer, y se precisa un mayor tiempo de uso para detectar cualquier efecto.

### Inhibidores de la glucosidasa

Los datos disponibles son escasos. Los estudios observacionales publicados se limitan a la acarbosa, sin que se observe en ellos asociación alguna.

### Insulinas

Teniendo presente el papel de la insulina en la génesis del cáncer por su potencial efecto mitogénico, es razonable pensar que al aumentar sus concentraciones con insulina exógena puede incrementarse el riesgo de cáncer. De hecho, muchos estudios observacionales y de intervención señalan una tendencia al aumento en el número de casos de cáncer, tanto con las insulinas humanas como con los análogos, e incluso en algunos de estos estudios se ha observado una relación positiva dependiente de la dosis.

Sin embargo, una vez más, en estos estudios no se han podido controlar todos los factores de confusión y presentan importantes limitaciones. Quizás, y a modo de ejemplo, podemos citar el caso reciente de la sospecha de asociación entre glargina (análogo de acción lenta) y cáncer, más concretamente cáncer de mama, generada fundamentalmente por algunos estudios observacionales y que crearon una gran polémica. Esta sospecha quedó posteriormente disipada<sup>9</sup>.

En la actualidad, no disponemos de evidencias clínicas claras que indiquen una asociación entre insulina exógena y cáncer, y el debate aún queda abierto a la espera de más estudios.

### CONCLUSIONES

La complejidad de la fisiopatología de la DM y de su evolución, la gran diversidad de la biología de los distintos tipos de cáncer y la multiplicidad de los posibles mecanismos implicados en sus relaciones con sus numerosos factores de confusión hacen que aún no se disponga de información precisa y concluyente de gran parte de las interacciones entre la DM y el riesgo de cáncer y su pronóstico.

La mayoría de los estudios son de carácter epidemiológico y no se han podido controlar adecuadamente importantes factores de confusión, entre los que se incluyen

la caracterización del tipo de DM, los años de evolución, el grado de control metabólico o características específicas en las intervenciones farmacológicas. En cualquier caso, la DM y el cáncer tienen una relación compleja que exige un mayor número de estudios y con mejor diseño.

El evidente impacto clínico de esta cuestión y la falta de datos concluyentes hacen necesarios documentos de consenso que clarifiquen la situación y ayuden a los profesionales clínicos en la toma de decisiones. Un buen ejemplo es el publicado por la Asociación Americana de Diabetes y de Cáncer en el año 2010 y cuyas recomendaciones principales se exponen en el tabla 3<sup>10</sup>.

Como conclusiones, podemos señalar lo siguiente:

- Existe una clara relación entre la DM y el cáncer. El paciente con DM tiene aumentado de forma significativa el riesgo de cáncer comparado con los pacientes no diabéticos. El cáncer en el paciente con DM tiene además un peor pronóstico y una mayor mortalidad.
- Los tipos de cáncer que tienen un mayor incremento de incidencia comparados con los pacientes no diabéticos son: hígado, páncreas, mama, colon y recto, tracto urinario y endometrio. El cáncer de páncreas presenta una mayor incidencia en los primeros años tras del debut de la DM y existe una menor incidencia de cáncer de próstata, si bien cuando este ocurre presenta también un peor pronóstico.
- Dados los escasos estudios específicos en los pacientes con DM tipo 1 y sus evidentes diferencias etiopatogénicas, no debemos extrapolar los resultados de los estudios en pacientes con DM tipo 2 a los pacientes con DM tipo 1.
- Un mejor control metabólico glucémico no ha demostrado modificar esta relación, hecho sí demostrado con el control del peso, el aumento de la actividad física y la dieta sana.
- Los pacientes con DM deben ser sometidos a las mismas pruebas de cribado de cáncer que la población no diabética.
- La metformina ha mostrado una reducción en la incidencia global de cáncer y de mortalidad por cáncer en los pacientes con DM comparada con otros anti-diabéticos.
- La pioglitazona ha de ser utilizada con precaución o su uso limitado en pacientes con riesgo de cáncer de vejiga (antecedentes previos, hematuria no filiada, ancianos).
- En pacientes de alto riesgo de cáncer (antecedentes personales o importante historia de tipos de cáncer hereditario o familiar) se ha de valorar personalizar el tratamiento, intentando siempre incluir metformina.



**Tabla 3.** Resumen de las recomendaciones del consenso de la Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Americana del Cáncer 2010

- 1) La diabetes (principalmente de tipo 2) se asocia con un mayor riesgo de algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas, endometrio, colon y recto, mama, vejiga). La diabetes está asociada con un riesgo reducido de cáncer de próstata. Para algunos otros tipos de cáncer no parece haber ninguna asociación o la evidencia no es concluyente
- 2) La asociación entre la diabetes y algunos tipos de cáncer puede deberse en parte a factores de riesgo compartidos entre las dos enfermedades, tales como el envejecimiento, la obesidad, la dieta y la inactividad física
- 3) Los mecanismos posibles para una asociación directa entre la diabetes y el cáncer incluyen la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y la inflamación
- 4) Las dietas saludables, la actividad física y el control del peso reducen el riesgo y mejoran los variables clínicas de la diabetes tipo 2 y de algunos tipos de cáncer, y deberían promoverse para toda la población
- 5) Los pacientes con diabetes deben ser animados por sus profesionales de la salud para someterse a las pruebas apropiadas de detección del cáncer, al igual que las recomendadas para todas las personas en su edad y sexo
- 6) La evidencia de que fármacos específicos afectan el riesgo de cáncer es limitada y las asociaciones observadas podrían haber sido producto de factores de confusión tales como las indicaciones de determinados fármacos, efectos sobre otros factores de riesgo de cáncer, el peso corporal, la hiperinsulinemia y la naturaleza progresiva de la hiperglucemia y la farmacoterapia en la diabetes tipo 2
- 7) Aunque todavía es limitada, la evidencia preliminar sugiere que la metformina se asocia con un menor riesgo de cáncer y que la insulina exógena está asociada con un mayor riesgo de cáncer. Pero se necesitan aún más investigaciones para aclarar estas cuestiones y evaluar si la insulina glargina está asociada más fuertemente con el riesgo de cáncer en comparación con otras insulinas
- 8) El riesgo de cáncer no debe ser el factor más importante en la elección de la terapia en el tratamiento de la diabetes para el paciente estándar. Pacientes seleccionados con muy alto riesgo de incidencia de cáncer (o para la recidiva de tipos específicos de cáncer) pueden requerir una consideración más cuidadosa

## BIBLIOGRAFÍA

1. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA. Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer* 2011;128(3):635-43.
2. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54(1):25-31.
3. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Ghen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012;130(7):1639-48.
4. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de GA, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005;92(11):2076-83.
5. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale EA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 2012;35(2):299-304.
6. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Marchionni N, Mannucci E. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009;46(4):279-84.
7. Taubes G. Cancer research. Cancer prevention with a diabetes pill? *Science* 2012;335(6064):29.
8. Ferrara A, Lewis JD, Quesenberry CP Jr., Peng T, Strom BL, Van Den Eeden SK, et al. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(4):923-9.
9. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, et al. Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55(3):644-53.
10. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33(7):1674-85.