

## Diabetes y cáncer

Juan Francisco Merino Torres

Especialista en Endocrinología y Nutrición. Jefe de Servicio del Hospital Universitario La Fe. Valencia

Diversas publicaciones han hecho que en los últimos años haya crecido el interés por la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con la patología oncológica. Tanto la obesidad como la diabetes están experimentando un notable incremento en las últimas décadas y varios estudios las presentan ya como la pandemia del siglo XXI. Fisiopatológicamente ambas entidades van unidas y se puede decir que entre el 80-90 % de los casos de diabetes tipo 2 están en relación con la obesidad. No obstante, su relación fisiopatológica no se limita al metabolismo hidrocarbonado y enfermedades acompañantes, sino que también se ha relacionado con el cáncer.

Ya en el año 2004, ante las evidencias sobre esta asociación, las Sociedades Americanas de Diabetes, Corazón y Oncología realizaron una publicación conjunta de posicionamiento para la prevención no solo de la enfermedad cardiovascular, sino también del cáncer en los pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

### OBESIDAD Y CÁNCER

Aunque desde hace dos décadas se están publicando trabajos que relacionan la obesidad y el cáncer, es a raíz del metaanálisis de Renehan cuando se pone de manifiesto la relación estrecha entre ambas entidades, especialmente en los adenocarcinomas (esófago, colon, riñón, endometrio, mama posmenopáusica, etc.)<sup>2,3</sup>. Varios son los mecanismos que se pueden implicar en esta relación (figura 1)<sup>4</sup>, de manera resumida:

- La vía de la insulina y los factores de crecimiento tipo *insulin like growth* factor tipo 1 (IGF-1), que se analizará detenidamente más adelante.
- Las hormonas sexuales, donde es bien conocida la asociación en el caso de la mama posmenopáusica con el aumento de conversión de andrógenos a estrógenos en el tejido adiposo de la mujer obesa. Otro ejemplo sería en el caso del endometrio de la

mujer obesa el aumento de proliferación celular e inhibición de apoptosis por parte de los estrógenos aumentados.

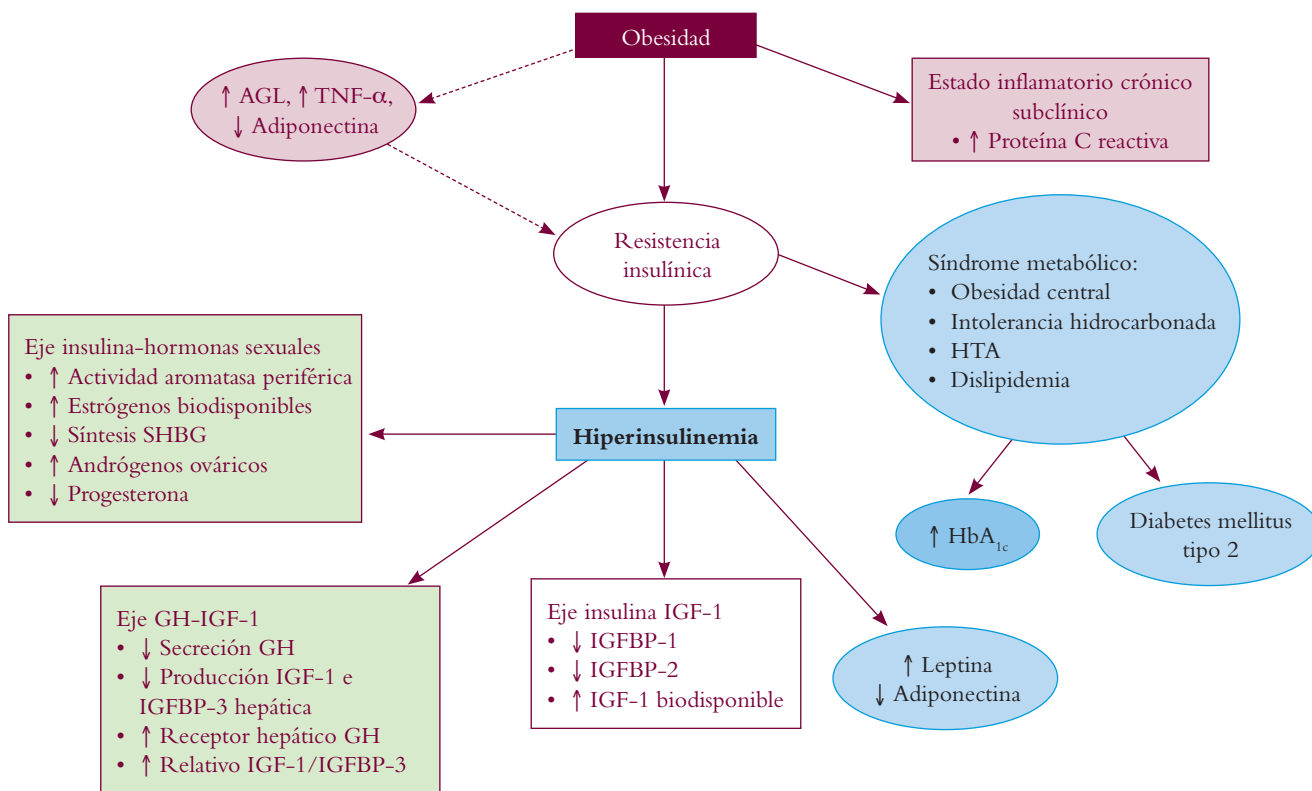
- La presencia de adipocinas incrementadas en la obesidad; así, la leptina se encuentra aumentada en la obesidad y sabemos que entre otras acciones aumenta la resistencia insulínica y, por tanto, el hiperinsulinismo, la expresión de factor de crecimiento vascular y la proliferación e invasión de las células tumorales endometriales. Por su parte, la adiponectina, que se encuentra disminuida en la obesidad, inhibe la proliferación celular, aumenta la apoptosis de las células tumorales y es antiangiogénica, pero estas acciones se verán mermadas en la obesidad debido a su descenso.
- Adipocinas proinflamatorias relacionadas con la obesidad: así se ha visto que el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y las interleucinas tipo 6, 8 o 10, aumentadas en la obesidad, activan distintos mecanismos intracelulares y nucleares relacionados con la patogénia del cáncer.
- La hipoxia tisular adiposa, concepto fisiopatológico de reciente introducción que se relaciona con el desarrollo de la resistencia insulínica, la regulación de los procesos inflamatorios crónicos presentes en la obesidad, la reducción de adiponectina y el aumento de la leptina que se citaba con anterioridad y los propios efectos del oxígeno en la proliferación celular.

Además, a estos datos se debe añadir la publicación del estudio SOS (Swedish Obese Subjects Study), donde se comprueba que, en el caso de las mujeres con obesidad sometidas a cirugía bariátrica, no solo pierden peso y disminuye su riesgo cardiovascular, sino que también disminuye la incidencia de enfermedad neoplásica<sup>5</sup>.

### DIABETES, SUS TRATAMIENTOS Y CÁNCER

Varias son las publicaciones que relacionan la diabetes y el cáncer. Vigneri, en un metaanálisis de 2009, publica el

Figura 1. Mecanismos implicados en la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer. Modificado de Renehan (2006)



AGL: ácidos grasos libres; GH: hormona de crecimiento; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; HTA: hipertensión arterial; IGF-1: *insulin growth factor 1*; IGFBP: proteína transportadora de IGF-1; SHBG: *sex hormone binding globulin*; TNF-α: factor de necrosis tumoral α.

aumento de neoplasias en pacientes diabéticos<sup>6</sup>, en concreto de páncreas, endometrio, riñón, colon, mama, etc. Sin embargo, el verdadero incremento en las publicaciones en este campo surge con la aparición en junio de 2009 de cuatro estudios observacionales publicados *on-line* en *Diabetologia* (publicación oficial de la European Association for the Study of Diabetes)<sup>7-11</sup>. En ellos se cuestiona la seguridad de la insulina glargina en los pacientes diabéticos. Recientemente Ezkurra ha publicado una actualización en este sentido en *Diabetes Practica*<sup>12</sup>.

Estudios como el de Bowker<sup>13</sup>, que si bien eran retrospectivos incluían una metodología estadística multivariable, demostraban cómo sulfonilureas e insulina aumentaban el riesgo de cáncer en relación con la metformina (tabla 1). Por su parte, otros estudios ponían de manifiesto la bondad de la metformina<sup>14</sup> también en esta «comorbilidad» de la diabetes tipo 2 (tabla 2), hasta tal punto que recientemente varios protocolos de quimioterapia están evaluando la coadministración de metformina para mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Por su parte la insulina ha sido motivo de un debate importante. Es bien sabido, y de manera muy resumida, que

Tabla 1. Estudio retrospectivo sobre una cohorte de Saskatchewan, Canadá, entre 1993-2001, sobre el riesgo de cáncer en pacientes diabéticos según su tratamiento

Fármaco	N	HR ajustada
Metformina	6.969	1,0
Sulfonilurea	3.340	1,3 (1,1-1,6)
Insulina	1.443	1,9 (1,5-2,4)

HR: *hazard ratio*.

la insulina tiene una doble acción. Por un lado, vía receptor de insulina tiene una acción metabólica y facilita la entrada de glucosa en la célula, entre otras. Pero, por otro, tiene una acción mitógena y estimuladora del crecimiento y desarrollo celular. Por tanto, es lógico plantear la hipótesis de que la insulina pueda tener algún papel en el desarrollo y el crecimiento tumoral y la asociación entre diabetes y cáncer da pie a ello. Si en este punto tienen entrada los estudios que apuntaban a una posible relación entre insulina glargina y cáncer, es lógico justificar el aluvión de publicaciones en este campo, máxime si tenemos en cuenta la prevalencia de ambas entidades y su asociación. No obstante, como concluía

**Tabla 2.** Tiempo de exposición a metformina. Estudio de cohortes entre 1993-2001 sobre una base de datos con registro de diagnósticos y prescripciones en diabetes mellitus 2 en Tayside, Escocia

Exposición (días)	Casos (n = 983)	Control (n = 1.846)	OR no ajustada	OR ajustada
0	547	996	1,00	1,00
1-634	127	282	0,81 (0,64-1,02)	0,80 (0,62-1,02)
635-1.806	143	273	0,93 (0,74-1,17)	0,92 (0,72-1,17)
> 1.806	106	295	0,62 (0,47-0,80)	0,56 (0,43-0,74)

OR: odds ratio.

en su artículo Ezkurra, es difícil con los datos actuales apoyar temor alguno y no estaría justificado cuestionar la seguridad de la insulinización en los diabéticos tipo 2.

### EJE INSULINA, INSULIN LIKE GROWTH FACTOR TIPO 1 Y CÁNCER

Sin embargo, es importante analizar con algo más de detalle los mecanismos implicados en esta relación y que aluden a la insulina y el IGF-1. Son clásicos los trabajos *in vitro* en los que el cultivo de células de tumor mamario de roedor en presencia de insulina veían notablemente incrementado su crecimiento. Otros estudios ponen de manifiesto el incremento de receptores de insulina en determinadas líneas tumorales (mama, pulmón, colon) y, en el ámbito de la clínica, es bien conocido el incremento de la patología tumoral del colon en pacientes afectos de acromegalia (con el consiguiente aumento de IGF-1).

Como decíamos, la insulina, aparte de sus acciones metabólicas, tiene otras, y así se citan:

- Mitogénicas y antiapoptosis.
- Predispone a las células facilitando la acción de otros factores de crecimiento como IGF-1.
- Induce proteólisis de la proteína transportadora de IGF-3 y, por tanto, aumenta la biodisponibilidad de IGF-1.
- Comparte receptor de membrana con IGF-1, de manera que ambas proteínas pueden unirse a receptores compartidos.

La estimulación de estos receptores de membrana pone en marcha diversas acciones y, entre otras, hoy se sabe que participan receptores nucleares que modulan la expresión de genes y algunos de ellos relacionados con la diferenciación y el crecimiento celular (figura 2)<sup>15</sup>.

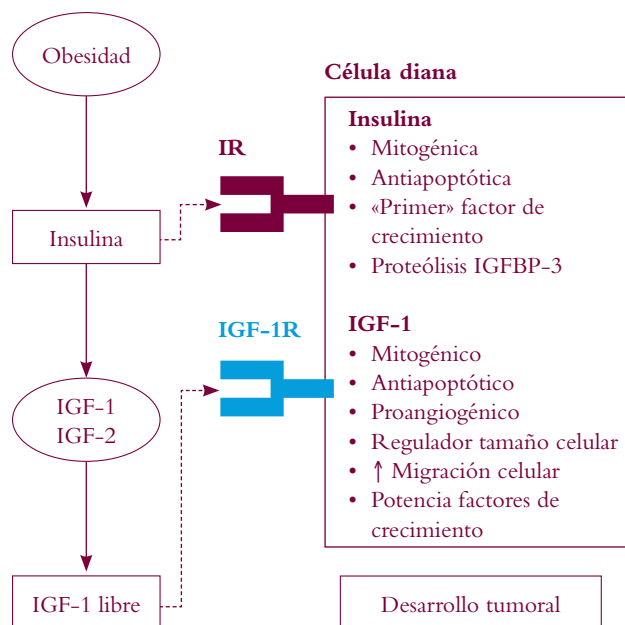
Paralelamente se han publicado diversos estudios experimentales en modelos *in vitro* que relacionan el análogo de

insulina glargina con una mayor afinidad con el receptor de IGF-1, ya sea como molécula intacta o por sus metabolitos. Incluso otros estudios evaluaban estos aspectos utilizando suero de pacientes diabéticos tipo 1 tratados con distintas insulinas y observaban la mayor capacidad estimuladora de crecimiento en aquellos tratados con insulina glargina. No obstante, en estudios en humanos y, sobre todo, con la publicación del ORIGIN, estos datos no se han confirmado<sup>16</sup>.

### CONCLUSIONES

Quizás la mejor manera de resumir la presente revisión sea retomar las de la literatura. En este sentido, la Asociación Americana de Diabetes publicó un documen-

**Figura 2.** Papel de insulina e *insulin growth factor 1* en el desarrollo del cáncer. Modificado de Roberts (2010)



IGF-1: *insulin like factor 1*; IGFBP: proteína transportadora de IGF-1; IR: receptor de insulina.

to de consenso en 2010 donde se analizaban y revisaban minuciosamente cuatro preguntas de interés en el tema presentado<sup>17</sup>:

- ¿Existe realmente una asociación en la incidencia y el pronóstico de la diabetes y el cáncer?
- ¿Qué factores de riesgo son comunes a la diabetes y al cáncer?
- ¿Qué factores biológicos son los posibles vínculos en el riesgo de diabetes y de cáncer?

- ¿Pueden los tratamientos de la diabetes influir en la incidencia y pronóstico del cáncer?

En este documento de recomendada lectura los autores concluyen que, aunque es difícil por la propia biología del cáncer y de la diabetes estudiar las incógnitas abiertas con estudios prospectivos, son necesarios estudios más amplios, posiblemente de tipo observacional, que permitan dar respuestas a las dudas existentes en este campo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eyre H, Kahn R, Robertson RM, on behalf of the ACS/ADA/AHA collaborative Writing Committee. Preventing cancer, cardiovascular disease, and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1812-24.
2. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
3. Merino Torres JF. Cáncer y obesidad. *Diab Pract* 2012;Supl 4:18-20.
4. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:328-36.
5. Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol* 2009;10:640-1.
6. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
7. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:1766-77.
8. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1745-54.
9. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
10. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.
11. Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009;52:1699-708.
12. Ezkurra Loiola P. Los tratamientos de la diabetes mellitus y el cáncer. *Diab Pract* 2012;Supl 4:21-9.
13. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006;29:254-8.
14. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
15. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: New Perspectives. *Annu Rev Med* 2010;61:301-16.
16. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
17. Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M, Regensteiner JG, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1-12.