



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: DIABETES Y CÁNCER**

Autor: HAJAR RAHMOUNI ALAMI AFAZAZ

Fecha: 15/06/2020

Tutor: MANUEL R. BENITO DE LAS HERAS

ÍNDICE

1. RESUMEN/ ABSTRACT.....pág. 3
2. INTRODUCCIÓN.....pág. 4
3. OBJETIVOS.....pág. 5
4. METODOLOGÍA.....pág. 5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....pág. 5
6. CONCLUSIÓN.....pág. 17
7. BIBLIOGRAFÍA.....pág. 18

RESUMEN

La diabetes es una patología con una elevada prevalencia en el mundo, al igual que el cáncer. Entre estas dos enfermedades hay extensa evidencia que afirma una clara asociación entre ambas y que se estudia porque tienen factores de riesgo comunes: obesidad, hiperglucemia, ácidos grasos libres e inflamación crónica y estrés oxidativo. A esto se suman varios mecanismos de la diabetes que favorecen y conllevan al desarrollo del cáncer. La hiperinsulinemia y la hiperglucemia son dos de las características que padecen los pacientes diabéticos, de distinta manera y durante tiempos más o menos prolongados dependiendo del tipo de diabetes. Estas dos propiedades juegan un papel muy importante en el desarrollo del cáncer mediante diferentes mecanismos de acción. El tratamiento de la diabetes también puede intervenir en dicha asociación, como factor de riesgo o de protección dependiendo del fármaco y del tiempo de tratamiento.

ABSTRACT

Diabetes is a disease with a high prevalence in the world, like cancer. Between these two diseases there are several investigation studies which confirm a clear association between the two, mainly due to the risk factors in common: obesity, hyperglycemia, free fatty acids, chronic inflammation and oxidative stress, in addition to certain diabetes mechanisms that may favor cancer growth and development. Hyperinsulinemia and hyperglycemia are important characteristics of diabetic patients, and they appear in different ways and different time frames depending on the diabetes type, 1 or 2. These two properties have a very important role promoting cancer development by different ways and mechanisms. Diabetes treatment can also take part in the association between these two diseases, and it may be a risk or a protection factor depending on the drug used to treat diabetes and the time of use.

Palabras clave/keywords: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, cáncer, factores de riesgo, hiperinsulinemia, hiperglucemia, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La **diabetes** es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. La insulina es una hormona que regula el azúcar en la sangre. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. ⁽¹⁾

Tipos de diabetes: ⁽²⁾

- Diabetes tipo 1 (anteriormente denominada diabetes juvenil o insulino dependiente) se da cuando el cuerpo no produce o produce poca insulina. Esto es porque las células del páncreas responsables de producir la insulina dejan de trabajar.
- Diabetes tipo 2, en este tipo el cuerpo es resistente a la insulina y no la utiliza con la eficacia que debería. Responde a factores de riesgo como la obesidad o sobrepeso.
- La Diabetes gestacional es el nivel alto de azúcar en la sangre que se presenta en cualquier momento durante el embarazo en una mujer que no tiene diabetes ⁽²⁾

Prevalencia: ⁽²⁴⁾

- Hoy día, 351,7 millones de personas en edad activa (20- 64 años) tienen diabetes diagnosticada o sin diagnosticar. Se prevé que este número aumente de 417,3 millones para 2030 y a 486,1 millones para 2045. El mayor aumento tendrá lugar en las regiones donde las economías pasen de estado de ingresos bajos a medios.
- Los cálculos de la diabetes para 2019 muestran una prevalencia de la diabetes en continuo aumento, según la edad. Se prevén tendencias similares para los años 2030 y 2045. La prevalencia es menor entre los adultos de entre 20 y 24 años de edad (1,4% en 2019). Se estima que entre los adultos de entre 75 y 79 años de edad la prevalencia de la diabetes es del 19,9% en 2019, y se pronostica que aumente al 20,4% y 20,5% en 2030 y 2045, respectivamente.
- La prevalencia calculada de diabetes en mujeres de entre 20 y 79 años es un poco menor que en varones (9,0% frente al 9,6%) En 2019, unos 17,2 millones más de varones que mujeres viven con diabetes. Se espera que la prevalencia de la diabetes aumente en varones y mujeres para 2030 y 2045.

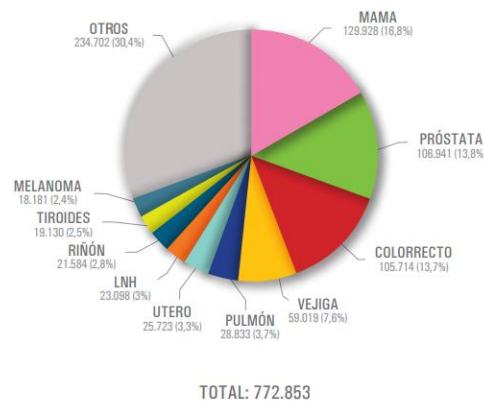


Prevalencia de diabetes en adultos de entre 20 y 79 años en 2019, 2030 y 2045 ⁽²⁴⁾

Cáncer es un término genérico que reúne un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «neoplasias malignas» o «tumores malignos». Una característica determinante del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se expanden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o extenderse a otros órganos, este proceso se denomina «metástasis». Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer. ⁽³⁾

Prevalencia:

- La incidencia del cáncer, es decir, el número de casos nuevos es de 439,2 por cada 100.000 hombres y mujeres por año (con base en casos de 2011 a 2015). ⁽⁴⁾
- El número de casos nuevos de cáncer se prevé que aumente a cerca de 23,6 millones para 2030. ⁽⁴⁾
- El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. En 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. Casi una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad ⁽³⁾



Fuente: GLOBOCAN 2018
Gráficos: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2019.

Estimación de la prevalencia de tumores más prevalentes en España para el año 2018 (población general prevalencia a los 5 años) (las cifras del cáncer en España) ⁽¹⁶⁾

OBJETIVOS

Se ha visto mediante estudios epidemiológicos ^(5, 6, 7) (IDF) una clara relación entre diabetes y cáncer y, por tanto, un aumento del riesgo de una persona de padecer cáncer siendo diabético en comparación con una que no lo es. Por lo que el objetivo de este trabajo es conocer dicha relación, así como los factores que favorecen esta relación y las causas de que la diabetes pueda ser un factor de riesgo o promotor para padecer cáncer. También incluiremos los tratamientos de la diabetes y su influencia en esta relación.

METODOLOGÍA

Para dar respuesta a la pregunta de investigación de este proyecto, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica. Hemos acudido a artículos científicos y otras revisiones bibliográficas que encontramos en las bases de datos de Google Académico, de Medline o PubMed y Dialnet.

También se hizo uso de páginas web de organismos oficiales como la OMS, del Instituto Nacional del Cáncer y de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Riesgo de cáncer aumentado por diabetes ⁽⁶⁾

Se han llevado a cabo estudios que confirman que el riesgo de padecer varios tumores, tanto sólidos como hematológicos y tipos de cáncer como de hígado, páncreas, colorrectal, riñón, vejiga, endometrio, mama y linfoma no Hodgkin, es mayor en pacientes diabéticos.

No hay evidencia en relación con otros tipos de cáncer mientras que la incidencia entre diabetes y cáncer de próstata sí que se observa que es reducida, por tanto, en este caso la diabetes podría considerarse un factor de protección.

En pacientes diabéticos, el desarrollo de cáncer puede verse favorecido por:

- a) Mecanismos generales que promueven la iniciación o progresión del cáncer en cualquier órgano por ciertas alteraciones como la hiperglucemia, hiperinsulinemia o medicamentos que afectan a dichos órganos.
- b) Mecanismos específicos que afectan la carcinogénesis de un órgano en particular

Factores de riesgo comunes que favorecen la relación entre diabetes y cáncer

Aunque los estudios epidemiológicos hacen pensar que la diabetes mellitus se asocia al desarrollo de ciertos tipos de tumores, es difícil establecer una relación causa-efecto por la influencia de otros muchos factores.

Existen innumerables factores de riesgo comunes para la DM y las neoplasias, algunos de ellos pueden ser modificados mientras que otros, lamentablemente no. ⁽⁷⁾

La mayor parte afectará a diabéticos tipo 2, por ser un tipo de diabetes más prevalente que el tipo 1, ocurrir en personas de más edad y asociarse con obesidad, que también favorece el desarrollo de cáncer. ⁽⁵⁾

Podemos dividir los factores de riesgo en 2: ^(6, 7)

- a) Riesgos modificables
 - Sobrepeso y obesidad
 - Dietas ricas en calorías, grasas, carnes rojas y escasas en fibra vegetal predisponen a la aparición de ambas.
 - Sedentarismo
 - Hábitos tóxicos en ambos sexos y el consumo excesivo de alcohol y tabaco en ambas patologías se relaciona con el incremento de ambas.
- b) No modificables
 - Edad, ya que la incidencia de ambas patologías se incrementa con la edad.
 - Sexo, existe un mayor riesgo en el sexo masculino.
 - Etnicidad y razas, tanto la DM como el cáncer afectan, de forma variable, a determinados grupos étnicos más que a otros

Obesidad ^(6, 7)

Más del 80% de pacientes con diabetes tipo 2 son obesos. La obesidad está asociada a una elevada incidencia y mortalidad en cáncer. Además, la mortalidad en pacientes con cáncer aumenta en aquellos que tienen un elevado IMC (índice de masa corporal).

La distribución de la grasa corporal también es importante: la obesidad abdominal es más nociva que la obesidad ginoide en términos de elevar el riesgo y provocar un peor desenlace del cáncer.

Dadas estas observaciones, es evidente que los estudios de la relación diabetes-cáncer están influenciados por la elevada prevalencia de obesidad en pacientes diabéticos. Además, como la diabetes y la obesidad están caracterizadas por hiperinsulinemia y elevada incidencia de cáncer, es difícil identificar la contribución de cada una de las dos condiciones.

Entre los posibles mecanismos, se incluyen la hiperinsulinemia (que es característico en obesidad abdominal), la dieta y los factores nutricionales que provocan un balance energético positivo, así como otras anormalidades hormonales.

Se ha observado una estrecha relación entre obesidad, niveles sanguíneos de estrógeno, y un elevado riesgo de cáncer de mama, especialmente en mujeres postmenopáusicas. Las mujeres postmenopáusicas obesas a menudo presentan un incremento en los niveles tanto de estrona como de estradiol, que posiblemente sea debido al incremento de la actividad de la aromatasa en el tejido adiposo.

Puede haber otras alteraciones moleculares asociadas a la obesidad responsables de la elevada incidencia de cáncer de vejiga, por ejemplo, encontrada en personas obesas y diabéticas en mujeres pre y postmenopáusicas. Según evidencias preclínicas se ha indicado que la leptina, que se encuentra altamente expresada en sujetos obesos, promueve la proliferación de las células en el cáncer de vejiga, aunque todavía no ha sido confirmada a nivel clínico puesto que todavía no se ha demostrado la relación entre los niveles de leptina y proliferación de cáncer de vejiga.

Otra adipocina producida por el tejido adiposo, la adiponectina, que está inversamente relacionada con la grasa corporal, puede que ejerza un efecto de protección en las células del epitelio de la vejiga, ya que su adición a diferentes células cancerígenas de ésta inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis.

Hiper glucemia ⁽⁶⁾

La mayoría de pacientes diabéticos presentan tanto hiper glucemia como hiperinsulinemia. Por ello, es difícil distinguir el papel específico de cada una de estas anormalidades en el aumento del riesgo de cáncer.

Se conoce que una elevada ingesta de azúcar y carbohidratos refinados, y elevados niveles sanguíneos de glucosa, están fuertemente asociados al riesgo de padecer cáncer. Así mismo, también se conoce que la intolerancia a la glucosa o prediabetes está asociada a un elevado riesgo de cáncer y que además, está caracterizada por hiperinsulinemia. A pesar de que hay evidencia convincente que demuestra la relación entre hiper glucemia y cáncer aún no se ha demostrado que la hiper glucemia per se sea un factor de riesgo independiente.

Entre los posibles mecanismos implicados se incluye el papel de un balance energético anormal y el efecto de la hiper glucemia en la alteración del metabolismo intracelular del ácido ascórbico y la reducción de la efectividad del sistema inmunitario. Hay evidencias que refieren un importante papel a los genes de respuesta al estrés oxidativo puesto que son sensibles a la hiper glucemia y, por tanto, la alteración de la regulación del nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Ácidos grasos (libres) ⁽⁶⁾

La desregulación de la actividad de la ácido graso sintasa (AGS), enzima que cataliza la biosíntesis de los ácidos grasos, puede intervenir en la patogénesis de la resistencia a la insulina, diabetes y cáncer. La actividad de la ácido graso sintasa es importante para la síntesis de ácidos grasos en el hígado estimulada por una dieta baja en grasa y rica en carbohidratos. La expresión de la AGS se ve incrementada en personas con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Este incremento de actividad empeora la resistencia a la insulina y puede acabar en hígado graso, que está asociado con un elevado riesgo de hepatocarcinoma.

La actividad de esta enzima también se ve incrementada en las células cancerígenas puesto que la síntesis de ácidos grasos es crucial para la remodelación de la membrana durante la migración celular y proliferación, así como en la modificación postraduccional basada en lípidos de proteínas intracelulares en células con elevada tasa de proliferación. El concepto de que la AGS está directamente implicada en la progresión tumoral se ha comprobado también mediante estudios ⁽⁸⁾ con *celurenin*, que es un bloqueador de AGS. En efecto, la exposición de las células a este inhibidor resulta en efectos citostáticos, citotóxicos y apoptóticos in vitro y retrasa el crecimiento del tumor en modelos de *xenograft*.

Por tanto, la actividad de la AGS y la producción de ácidos grasos podrían ser otro vínculo entre diabetes y cáncer como se ha indicado en la hipótesis de que las condiciones de resistencia a la insulina como la obesidad, diabetes tipo 2 y cáncer se encuentran favorecidas por la lipogénesis (común entre ellas 3) impulsada por la AGS.

Inflamación crónica y estrés oxidativo ⁽⁶⁾

Las anormalidades metabólicas que caracterizan la diabetes, especialmente en condiciones de descontrol metabólico, aumentan el estrés oxidativo y causan una condición proinflamatoria permanente. Este estado proinflamatorio crónico (que puede persistir durante años o décadas) reduce la capacidad antioxidante intracelular, haciendo susceptibles a las células a la transformación maligna. De hecho, elevadas concentraciones de diversos radicales libres y oxidantes generan potentes ROS (especies reactivas de oxígeno) que pueden dañar el DNA celular por oxidación directa o interfiriendo en los mecanismos de reparación

de este. Los ROS también pueden reaccionar con proteínas y lípidos, dando lugar a productos que pueden alterar la homeostasis intracelular favoreciendo la acumulación de mutaciones que contribuyen al proceso multifásico en la carcinogénesis o progresión tumoral.

Un posible mecanismo adicional se relaciona con la disfunción mitocondrial, una anomalía bien conocida en la diabetes. La reparación del DNA se lleva a cabo mediante un proceso con elevado consumo de energía que requiere una actividad mitocondrial elevada, por lo que, estimulando un mal funcionamiento de la mitocondria no solo aportará un bajo e insuficiente suministro de energía, sino que también aumentará la producción de ROS y una alteración de la reparación del DNA.

Además, otro factor adicional relacionado con la resistencia a la insulina es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina proinflamatoria producida por el tejido adiposo. TNF α induce el desarrollo y progresión de varios tumores mediante la activación del factor nuclear kappa B (NF-kappa B), que media varios efectos tumorales del TNF α .

En conclusión, la diabetes, mediante mecanismos tanto específicos de diabetes como comunes con otras patologías degenerativas crónicas, puede acelerar el envejecimiento biológico de ciertos procesos que favorecen la carcinogénesis.

Diabetes 1 y 2 y la relación con el cáncer ⁽⁶⁾

Diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia. Los dos subtipos más frecuentes de diabetes difieren en características tanto metabólicas como hormonales: en pacientes que padecen diabetes tipo 1 (5-10% de todos los diabéticos), la hiperglucemia está asociada a una deficiencia absoluta de secreción endógena de insulina y la absoluta necesidad de administrar insulina exógena.

En la diabetes tipo 2, la hiperglucemia e hiperinsulinemia coexisten en un periodo largo de tiempo por la resistencia a la insulina en tejidos periféricos. Sólo cuando el funcionamiento de las células beta falla completamente, el paciente requerirá tratamiento con insulina exógena por deficiencia de insulina endógena.

A pesar de estas diferencias patogénicas y clínicas, varios estudios sobre la relación entre cáncer y diabetes se han llevado a cabo sin diferenciar entre los dos tipos de diabetes.

Por razones epidemiológicas, la mayoría de los estudios de la asociación entre cáncer y diabetes se han llevado a cabo en pacientes diabéticos de tipo 2 (90% de todos los pacientes diabéticos). Como estos pacientes, a diferencia de aquellos con diabetes tipo 1, tienen hiperinsulinemia endógena y resistencia a la insulina, se cuestiona si estos datos se podrían extender a pacientes diabéticos tipo 1. Esta preocupación es particularmente relevante en artículos antiguos en los que la evaluación de la diabetes estaba basada en hiperglucemia sin criterios destinados a distinguir el tipo 1 de diabetes tipo 2.

A pesar de que estudios recientes han sido basados en registros médicos, la distinción entre diabetes tipo 1 y 2 se basó principalmente en indicadores sustitutos del tipo de diabetes, como la edad de pacientes jóvenes o tratamiento con insulina (asumido como tipo 1) versus diabetes insulino-independiente (como tipo 2). Esta distinción no tiene en cuenta condiciones específicas, incluyendo pacientes diabéticos tipo 2 que son tratados con insulina porque los hipoglucemiantes orales ya no son efectivos, como diabéticos adultos tipo 1 (el 5% de sujetos adultos previamente clasificados como diabéticos tipo 2) ⁽⁹⁾ y otras condiciones menos frecuentes.

Por el orden 10:1 entre diabetes tipo 2 y tipo 1, y considerando que el cáncer es sobre todo una patología de personas mayores (donde la diabetes tipo 1 es menos frecuente), es razonable asumir que la mayoría de los tumores observados en pacientes diabéticos ocurren en la de tipo 2.

De este modo, si la asociación del cáncer con la diabetes tipo 1 tiene características específicas, éstas han sido ocultadas porque la gran mayoría de los cánceres fueron diagnosticados en pacientes diabéticos tipo 2.

Incluso los pocos estudios que abordan específicamente la incidencia del cáncer en la diabetes tipo 1 sufren una pobre evaluación del tipo de diabetes. Por ejemplo, un estudio de cohortes reciente que evalúa la incidencia de cáncer en aproximadamente 30 000 suecos, diabéticos de tipo 1, diagnosticados en el periodo entre 1965-1999 identificando 355 casos de cáncer (Incidencia= 1.2; IC 95%= 1.0-1.3, en comparación con la población sueca general ⁽¹⁰⁾). Pero en contraste con los pacientes diabéticos tipo 2 no se encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama, de páncreas, colorrectal o de riñón en esta cohorte.

De todos modos, pacientes diabéticos tipo 1 tienen un elevado RR (riesgo relativo) de cáncer de estómago (I= 2.3; IC 95%= 1.1-4.1), de endometrio (I=2.7; IC 95%=1.4-4.7) y cáncer cervical (I= 1.6; IC 95%= 1.1-2.2). Sin embargo, estas asociaciones positivas han sido atribuidas a la elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* o a la anemia perniciosa (carcinomas gástricos ^(11 y 12)) y a la elevada incidencia de la nuliparidad, menstruaciones irregulares y desórdenes de fertilidad en mujeres diabéticas de tipo 1. En contraste con este informe, un estudio reciente que incluye tres estudios de cohortes y seis casos-control encontró que el RR de cáncer de páncreas es el doble en pacientes que padecen diabetes de tipo 1 y diabéticos de inicio joven en comparación con los no diabéticos ⁽¹³⁾.

En conclusión, la gran mayoría de datos epidemiológicos de la incidencia de cáncer y mortalidad se obtuvieron en pacientes diabéticos tipo 2. Por la diferencia biológica entre los dos tipos de diabetes, estos hallazgos no se pueden extender de forma acrítica a diabéticos de tipo 1.

FISIOPATOLOGÍA DE LA RELACIÓN ENTRE DIABETES Y CÁNCER ^(5, 6, 7, 8, 9)

Entre los mecanismos propuestos para enlazar la diabetes con el cáncer destaca el hiperinsulinismo, a través de la actividad insulínica sobre los receptores celulares. ⁽⁵⁾

Una función de la insulina en el desarrollo del cáncer fue conocida por primera vez en estudios en animales experimentales. Se indujo diabetes a ratas y ratones con estreptozotocina o aloxana (un tóxico de los islotes de Langerhans que produce hiperglucemia y deficiencia de insulina ^{7, 14 y 15}) que desarrolla tumores menos agresivos, y que además presentan un periodo de latencia prolongado del desarrollo de cáncer, menor número de tumores, progresión cancerígena lenta, y volumen tumoral final menor con respecto a los animales control ⁽¹⁶⁾. El tratamiento con insulina revierte estos efectos, lo que sustenta su efecto mitógeno, que fue extensamente documentado tanto *in vitro* como *in vivo*. ⁽¹⁷⁾

La mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2 están expuestos durante décadas a concentraciones elevadas de insulina, aunque las condiciones fisiológicas y las terapéuticas son muy diferentes en cada paciente. ⁽⁶⁾

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un absoluto requerimiento de insulina exógena por la destrucción autoinmune de sus células beta pancreáticas, que por tanto son incapaces de producir insulina endógena. En estos pacientes la administración de insulina no puede mimetizar la secreción fisiológica de insulina, no solo en términos de patrón temporal y niveles hormonales séricos si no también en términos de distribución compartimental. De hecho, la insulina secretada por el páncreas primero se distribuye al hígado (primer paso de la insulina) donde una importante alícuota (hasta un 80%) es retenida y degradada. La hormona remanente llega a los tejidos periféricos por el sistema circulatorio. La relación de la concentración de insulina en hígado/ tejidos periféricos, por tanto, va de 3:1 hasta 9:1 durante el pico de la secreción de la insulina. La insulina exógena administrada, por lo contrario, llegará a los tejidos periféricos y al hígado al mismo tiempo y en concentraciones similares. La hiperinsulinemia en tejidos periféricos debida a la insulina exógena (las concentraciones en circulación pueden alcanzar niveles de 2 a 5 veces más que los endógenos normales dependiendo de la dosis inyectada y el tipo de insulina o análogo empleado) y la resultante hipoinsulinemia relativa del hígado son, por tanto, condiciones comunes en pacientes diabéticos tipo 1. FIGURA 1 ⁽⁶⁾

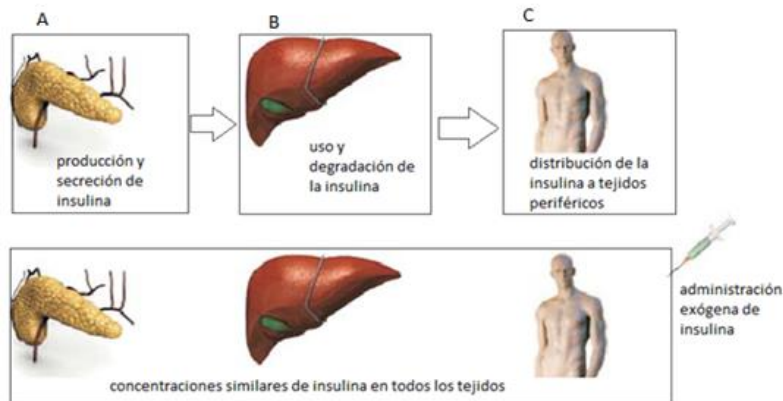


FIGURA 1. La insulina se distribuye según el modelo tricompartmental: (A) la insulina producida por el páncreas va al hígado (B) donde la mayoría será usada y degradada, por lo que (C) a los tejidos periféricos llegará 1/3- 1/10 de la cantidad que había en el hígado. La insulina exógena se distribuye siguiendo un modelo monocompartmental: una vez administrada, todos los tejidos están expuestos a la misma cantidad.

Por el contrario, en la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2, la hiperglicemia está asociada a hiperinsulinemia endógena, estado compensatorio producido por la resistencia a la insulina. Esta condición a menudo persiste durante años. Por consiguiente, en estos pacientes, la relación de la concentración de insulina del hígado/ tejidos periféricos, refleja la de pacientes no diabéticos, pero en un nivel superior. Sin embargo, a diferencia de los individuos normales, en estos pacientes diabéticos, la secreción elevada de la insulina no llena las reservas energéticas del cuerpo en respuesta a la alimentación debido a la resistencia a la insulina. Por ello, el exceso de sustratos que no se utilizan (es decir, glucosa) están presentes en concomitancia con la hiperinsulinemia. Esta situación anormal viene acompañada por otras anormalidades que involucran otras hormonas como el glucagón, las incretinas, leptina, etc. Como la diabetes mellitus persiste durante años, este escenario es normalmente sujeto a cambios, con la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 presentando una progresiva bajada de secreción de la insulina seguida de un fallo de las células beta debido a la elevada tasa de

apoptosis. En este estadio, pacientes que padecen diabetes tipo 2 pueden volverse similares a los de tipo 1, con hipoinsulinemia endógena y requerimiento exógeno de insulina.

Por ello, cuando se estudian pacientes diabéticos tipo 2, la duración de la diabetes y el requerimiento de insulina puede afectar a la exposición de los tejidos a la insulina de diferentes formas. Si la hiperinsulinemia tiene un papel en la iniciación del cáncer y/o en su progresión, estos aspectos deberían ser considerados a la hora de determinar el riesgo individual de los pacientes diabéticos de desarrollar cáncer.

En conclusión, la diabetes está normalmente caracterizada por hiperglucemia e hiperinsulinemia, a menudo acopladas a un reducido efecto metabólico de la insulina (resistencia a la insulina) en tejidos periféricos. Sin embargo, la hiperinsulinemia crónica es un posible factor que favorece el cáncer y/o su progresión en pacientes diabéticos debido al efecto mitógeno de la insulina. La heterogeneidad y complejidad de los diferentes tejidos en la exposición a la hiperinsulinemia en individuos diabéticos no permite la cuantificación del papel de la insulina en favorecer el riesgo de cáncer en los diferentes órganos de los diferentes pacientes con diabetes.

Algunas neoplasias como la de páncreas, colon y mama se han asociado a niveles elevados de insulina endógena circulante en personas sin DM, lo que pudiera explicar cómo la DM, la obesidad y otras condiciones asociadas a la insulinoresistencia sean factores de riesgo para el cáncer. Hay múltiples y complejos mecanismos potencialmente responsables de los efectos mitógenos de la insulina. ⁽⁷⁾

La estimulación de los receptores relacionados con la insulina por sus ligandos modula procesos relacionados con la supervivencia celular; en el caso específico de la insulina actúa regulando la captación y disponibilidad tisular de los nutrientes, y en el caso de los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), induciendo proliferación celular y reduciendo la apoptosis. ⁽⁵⁾

Cuando los niveles de insulina se elevan (como el pico postprandial en personas con resistencia a la insulina o tras la inyección exógena de ésta), la insulina puede unirse y activar el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1, principal representante de los IGF), que comparte un 80% de homología con el receptor de insulina (IR), pero tiene mayor potencial mitógeno y actividad transformadora. Además, el hiperinsulinismo produce un incremento secundario en la disponibilidad del IGF-1 libre, que es la forma biológicamente activa del factor de crecimiento. Esto lo hace a través de la disminución de su proteína transportadora (IGFBP-1 y tal vez la IGF-BP2 también) suprimiendo su producción hepática. ⁽⁶⁾

La insulina constituye un factor de crecimiento para muchos tumores del tipo epitelial, pero IGF-1 tiene efectos mitógenos y antiapoptóticos más potentes que la propia insulina, lo cual hace suponer que los cambios en el eje insulina-IGF-1 pudieran estar a favor de la supervivencia y progresión de focos malignos en los estadios iniciales. La acción tisular ejercida por la insulina o el IGF-1 depende tanto de sus concentraciones como del tipo y cantidad de receptores presentes en el tejido, de la dinámica de la reacción ligando-receptor y de la respuesta post-receptor.

Como vemos, las acciones de la insulina y de los IGF son mediadas por receptores, estos son de superficie celular (FIGURA 2), que representan un grupo heterogéneo de moléculas emparentadas, al que pertenecen los receptores para la insulina (IR), con dos isoformas (IR-A e IR-B), y los receptores para el IGF-1 (IGF-1R).

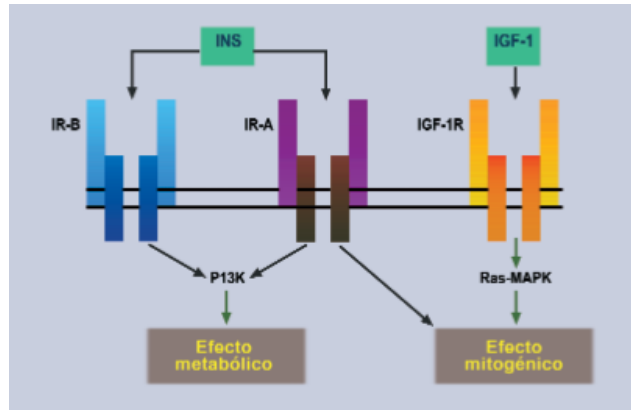


FIGURA 2. Receptores de insulina (IR-A e IR-B) y receptor de IGF (IGF-1R)

Los RI son receptores tetraméricos del tipo tirosinquinasa, compuestos por 2 dominios α , extracelulares, y dos β (FIGURA 3), intracelulares, que comparten una secuencia homóloga considerable. Estos receptores IR llevan a cabo su acción a través de una familia de proteínas llamadas sustratos del receptor de la insulina (SRI), compuestas por 6 tipos que no tienen actividad tirosinquinasa intrínseca, pero, en su forma fosforilada, constituyen verdaderos puentes para iniciar y organizar una serie de vías de señalización complejas de diferentes procesos intracelulares y para la regulación de la respuesta de las células tumorales a diferentes estímulos microambientales. Se plantea que estos sustratos tienen un papel importante en el inicio y la progresión de algunas neoplasias en los humanos.

Una sobreexpresión de los sustratos de receptores de insulina 1 y 2 (SRI-1 y SRI-2) se ha observado en determinados tipos de cáncer: hepatocelular, próstata, páncreas y en el mesotelioma pleural maligno. En otros tipos de cáncer como: mama, ovarios, meduloblastoma, en su forma primaria, los sustratos 1 son los más expresados; aunque niveles disminuidos de éstos se han asociado con mayor frecuencia con otras neoplasias. Aparentemente, la sobreexpresión de los sustratos 1 ocurre en tumores bien diferenciados y decrece en carcinomas pobremente diferenciados en estadios más avanzados. En el carcinoma hepatocelular se ha encontrado un aumento de la expresión de los SRI-4. Ocurre lo mismo con los SRI-2 y 5 en el cáncer renal de células claras.

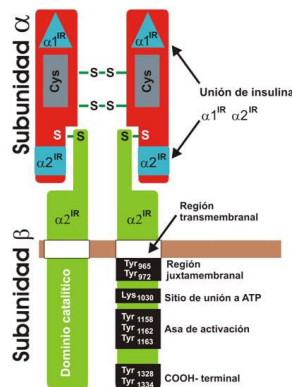


FIGURA 3. Estructura del Receptor de Insulina y sus dominios funcionales. Subunidades α (rojo), donde se une el ligando (insulina), subunidades β (verde) a partir del cual comienza la vía de señalización. ⁽¹⁴⁾

La estimulación de cada receptor tiene una respuesta diferente, de forma que unos receptores desencadenan acciones predominantemente metabólicas (IR-B), otros intermedias metabólico-mitógenas (IR-A) y otros predominantemente mitógenas (IGF1R) (**FIGURA 2**). La insulina humana estimula tanto IR-A como IR-B, y a concentraciones muy elevadas también puede estimular IGF-1R puesto que estos receptores son muy similares e incluso se han detectado híbridos (insulina/IGF-1), lo que explica que la insulina pueda añadir efectos mitógenos a los suyos típicamente metabólicos, en ciertas circunstancias.

Las células tumorales deben vencer múltiples barreras hasta convertirse en un verdadero tejido maligno. Algunos de los procesos descritos son: independencia en las vías de crecimiento, la insensibilidad a los factores inhibitorios del crecimiento, evasión a la muerte celular programada (apoptosis), tener un potencial de multiplicación ilimitado, angiogénesis sostenida y capacidad para la invasión tisular. Una vez establecido, el tejido tumoral aumenta el transporte de glucosa a estas células, de forma independiente al mediado por la unión de la insulina a su receptor, que parece que tiene un papel más importante en la supervivencia del tumor y la mitogénesis que en el transporte de glucosa en este caso.

Cuando los receptores IR e IGF-1R son activados por sus sustratos IGF-1 o insulina se produce una cadena de reacciones post-receptor en serie, entre las cuales destaca la activación de fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) que actúa como intermediaria de acciones metabólicas, y de la proteína quinasa activada por el mitógeno Ras (Ras-MAPK) actuando como intermediaria de las acciones mitógenas (FIGURA 2 y FIGURA 4). No se conocen en detalle todas las características de estas vías de señalización post-receptor activadas, pero el conocerlas supondría un gran avance en la terapia oncológica basada en la modulación de dichas rutas.

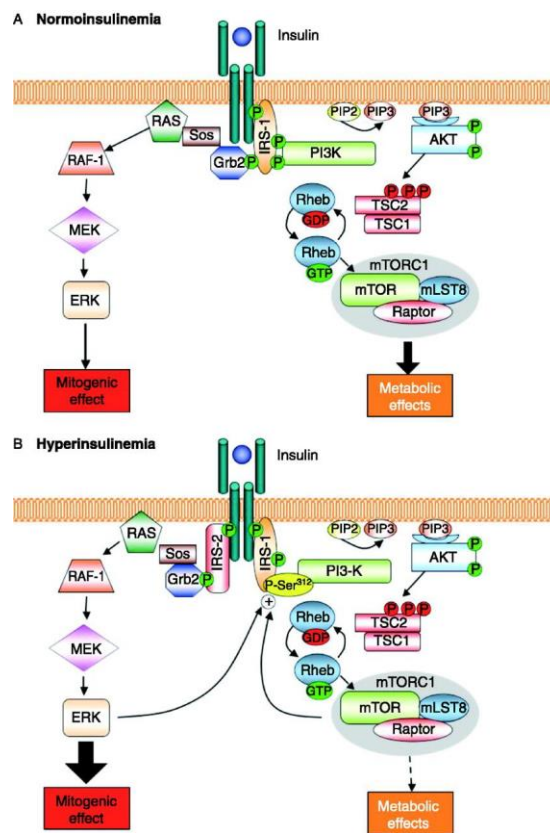


FIGURA 4. Vías de señalización del receptor de insulina en situación de normoinsulinemia (A) y en situación de hiperinsulinemia (B)

En individuos con niveles normales de insulina (A, FIGURA 4), los tejidos responden a la insulina principalmente con efectos metabólicos por la vía de activación de PI3 kinasa. Por el contrario, en sujetos hiperinsulinémicos (B, FIGURA 4), la vía metabólica de IR puede verse atenuada, pero no así la vía mitógena. De hecho, se han llevado a cabo estudios en personas con resistencia a la insulina que describen severas anormalidades en la ruta de señalización de la insulina, incluyendo la fosforilación en serina 312 (de color amarillo, FIGURA 4) de IRS-1 conllevando a la inhibición del reclutamiento y activación de la PI3 kinasa. Esta fosforilación anormal de IRS-1 representa un feedback negativo para la atenuación de la actividad metabólica en respuesta a la hiperinsulinemia y, por consiguiente, a la sobre activación de mTOR. A diferencia de la atenuación de la vía metabólica, la activación de ERK no se ve atenuada, incluso aumenta con la hiperinsulinemia. La sobre activación de la vía mitógena ha sido atribuida al incremento de la expresión de IRS-2 que conlleva a un normal o aumentado reclutamiento de Grb2, aumento de la expresión de RAF-1 y, como consecuencia, aumenta la activación de ERK. Esto, posteriormente, aumenta la fosforilación de la serina-312⁽¹⁸⁾ del IRS-1.⁽⁶⁾

Esto indica que la resistencia a la insulina principalmente implica los efectos mitógenos en lugar de los metabólicos de ésta. Esta señalización desequilibrada de IR puede tener distintos efectos en los diferentes tejidos, dependiendo de la maquinaria enzimática predominante en cada célula: puede causar una alteración en la homeostasis de glucosa en los típicos tejidos diana de la insulina como el hígado, músculo y tejido adiposo mientras esto resulta en un aumento de la proliferación celular en otros tejidos incluyendo células cancerígenas y ováricas.

Tratamientos (6, 7, 15, 19, 20, 21, 22 y 23)

La mayoría de los pacientes diabéticos son tratados con una gran variedad de medicamentos durante años o décadas (TABLA 1). El papel de estos fármacos en asociación a favorecer el cáncer no está claro. Los datos no son conclusivos porque la mayoría de los pacientes diabéticos cambian de fármaco o dosis durante el tratamiento de la enfermedad, además algunos son tratados con más de uno. Por lo tanto, los estudios epidemiológicos sobre este tema son difíciles de interpretar.

Secretagogos	Sulfonilureas
	Meglitinidas
Sensibilizantes	Biguanidas
	Tiazolidindionas
	Inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal
Análogos tipo proteínas	Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (iDPP4)
	Incretinas

TABLA 1: La guía práctica clínica nacional sobre DM2 recomienda considerar la metformina como primera línea de tratamiento en pacientes de diabetes tipo 2, sobre todo si tienen sobrepeso (IMC>25). Los secretagogos solo se consideran terapias de primera línea cuando la metformina no es tolerada, está contraindicada. También

recomienda agregar secretagogos en pacientes con DM2 con sobrepeso tratados con metformina y con un control glucémico no eficaz ⁽²³⁾.

Hay 3 familias de fármacos antidiabéticos orales (secretagogos, sensibilizantes y análogos tipo proteínas), que actúan con diferentes mecanismos de acción como su nombre indica. Entre los secretagogos están las sulfonilureas que estimulan la secreción de endógena de la insulina, en cuanto a los sensibilizantes cuyo mecanismo de acción es hacer que los tejidos sean sensibles a la insulina y, por tanto, disminuya la hiperinsulinemia, hablaremos de biguanidas y tiazolidindionas. En el tercer tipo, hablaremos de los inhibidores de la enzima DPP4 que actúan a nivel del sistema incretínico del intestino, favoreciendo el efecto homeostático metabólico de estas incretinas, con el fin de reducir la glucemia. Al aumentar la secreción de la insulina y producir una supresión del glucagón, reducen la producción de glucosa hepática y favorecen una mejor utilización de la glucosa a nivel periférico por un aumento de la sensibilidad a la insulina. ⁽⁶⁾

Si la hiperinsulinemia juega un papel importante en aumentar el riesgo de cáncer en pacientes de diabéticos, podríamos suponer que estos fármacos tendrán efectos diferentes en la asociación entre diabetes y cáncer.

La metformina, que es una biguanida usada durante más de 30 años y, ahora considerada tratamiento de elección para diabetes tipo 2, recientemente ha sido reportada como reductora del riesgo de cáncer en comparación con pacientes no tratados ⁽²⁵⁾. Además, para reducir los niveles de insulina circulante y, por tanto, el riesgo de cáncer, otro posible mecanismo de acción es la estimulación de MAPK (enzima que induce el músculo al uso de la glucosa circulante) y su previo regulador LKB1, proteína conocida por su efecto supresor tumoral ⁽²⁶⁾. Los activadores de la MAPK actúan como agentes antiproliferativos porque reducen la señalización consiguiente del receptor de la insulina (y el IGF-1) y, además, inhiben la proliferación estimulada por la insulina ^(27 y 28). Por lo tanto, el efecto anticancerígeno de la metformina puede explicarse por este mecanismo dual.

Los datos del otro fármaco sintetizador de insulina, las tiazolidindionas son más discutibles. Un efecto beneficioso ⁽²⁹⁾, neutro ⁽³⁰⁾ o incluso nocivo ⁽³¹⁾ han sido alegados para diferentes tipos de cáncer. El mecanismo biológico de estos compuestos es para activar los receptores PPAR γ (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), que, en numerosos modelos experimentales in vitro, han mostrado un potencial efecto anticancerígeno ⁽³²⁾. Además de disminuir la hiperinsulinemia, este efecto podría explicar el efecto anticancerígeno descrito de las tiazolidindionas (o glitazonas). En todo caso, el uso de estos fármacos es muy reciente y limitado como para considerar fiables estas observaciones epidemiológicas.

Del otro grupo de fármacos, las sulfonilureas al ser secretagogos aumentan la secreción de insulina y producen hiperinsulinemia. Por tanto, se han relacionado con un elevado riesgo de cáncer ⁽³³⁾. A pesar de que su efecto en aumentar el riesgo de cáncer se atribuye a la prolongada hiperinsulinemia que inducen en los pacientes, no puede excluirse un efecto directo sobre el cáncer (positivo o negativo).

Y, por último, en cuanto al riesgo de afectación pancreática de la terapia con incretinas según estudios que se han realizado no se encontró incremento del riesgo de cáncer de páncreas. También se estudió la relación con la aparición de tumores sobre la base de las múltiples funciones de los inhibidores de DPP4 en el sistema inmune que implica funciones antitumorales. A pesar de que hubo un incremento de cáncer de páncreas en terapias incretínicas, si comparamos con otras terapias, la evaluación de la base de datos de estudios germánicos y las bases de datos de los efectos adversos por la FDA no mostraron una

asociación significativa entre los inhibidores de DPP4 y el cáncer de páncreas u otros tipos de tumores. ⁽²¹⁾

Por otra parte, está el tratamiento con insulina que se asoció con un mayor riesgo de cáncer en general, riesgo relativo (RR) 1,39 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,14-1,70) ⁽³⁴⁾. Estos resultados fueron consistentes entre los estudios realizados en Europa y Estados Unidos.

El tratamiento con insulina no se asoció con cáncer de mama, de próstata ni cáncer hepatocelular, sin que sus estimaciones de efecto fueran estadísticamente significativas. Sin embargo, los resultados de estudios realizados apoyan una asociación entre el uso de la insulina y el aumento del riesgo de cáncer total, pancreático y colorrectal. A su vez, la asociación entre el tratamiento con insulina y el cáncer fue más fuerte para el cáncer de páncreas que para el cáncer colorrectal.

Por tanto, el uso de la insulina humana y de análogos de insulina se asocia con un riesgo significativamente mayor de cáncer en comparación con individuos no expuestos. Existe un aumento de la incidencia de cáncer en relación con el diagnóstico de DM y el tratamiento con cualquier tipo de insulina durante los 0-6 meses de seguimiento debido a un efecto de causalidad inversa y a un efecto de aumento de contacto con los sistemas de salud durante dicho periodo.

Otro estudio fue llevado a cabo en Reino Unido y en el que se han incluido pacientes que han desarrollado diabetes por encima de 40 años de edad. Se dividieron según el tratamiento recibido: tratados con metformina, sulfonilurea, en tratamiento combinado con metformina y sulfonilurea y los tratados con insulina, que a su vez se dividen según la clase de insulina que recibían: insulina humana basal, mezcla de insulina humana, mezcla de análogos de insulina o insulina glargina. Se midieron eventos de la aparición de cualquier tumor sólido, incluyendo cáncer de colon, próstata, mama y páncreas teniendo en cuenta la presencia de factores de confusión. ⁽¹⁹⁾

Los resultados que se obtuvieron son los siguientes: el tratamiento solo con metformina presentó el menor riesgo de cáncer. Si comparamos el riesgo relativo de desarrollo de cáncer de los restantes tratamientos con éste hay un aumento del riesgo del 8% para la combinación de sulfonilurea y metformina, 36% para monoterapia con sulfonilurea y un 42% para la insulina (figura 5). La adición de metformina a la insulina provocó una reducción del riesgo de desarrollo de cáncer un 46%. ⁽¹⁹⁾

El riesgo en pacientes tratados con insulina humana basal estaba en un 24% por encima que en los tratados con insulina glargina (con diferencia no significativa, $p=0,19$). El tratamiento con insulina multiplicó por cuatro el cáncer de páncreas y un 69% el riesgo de cáncer colorrectal en comparación con la metformina, pero no aumentó el riesgo de cáncer de próstata o de mama. El riesgo de las sulfonilureas fue similar al de la insulina. ⁽¹⁹⁾

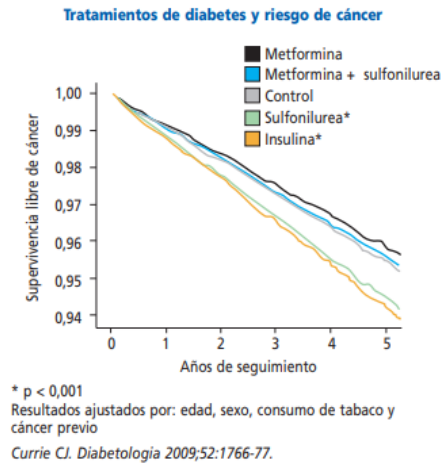


FIGURA 5: en esta figura se representa la supervivencia libre de cáncer en relación con el tratamiento antidiabético recibido ⁽¹⁹⁾

CONCLUSIÓN

En conclusión, hay estudios ^(5, 6, 7) que demuestran que la diabetes favorece el desarrollo de cáncer y diferentes tipos de tumores según la duración de la enfermedad y la exposición de los tejidos a los factores de riesgo. Sobre todo la diabetes tipo 2, ya que se llevan a cabo más estudios sobre este tipo al ser más prevalente que la 1 entre otros posibles motivos.

Además, diabetes y cáncer comparten factores de riesgo comunes como la obesidad, la inflamación crónica y el estrés oxidativo, hiperglucemia, etc.

La relación entre estas dos patologías se debe sobre todo a la hiperinsulinemia, puesto que se ha demostrado que la insulina tiene efecto mitógeno, sin embargo no es la única causa. A su vez, hay estudios que refieren que la metformina puede reducir el riesgo de cáncer en diabéticos y, por el contrario, las sulfonilureas lo pueden aumentar.

No obstante, es necesario llevar a cabo más estudios, de mayor duración y más específicos para poder conocer la asociación correctamente y obtener datos y resultados totalmente fiables tanto en cuanto a la relación diabetes-cáncer como entre el tratamiento diabético y el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS (organización mundial de la salud) [Internet]. OMS; 2020 [15 mayo 2020; 10 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
2. Wisse B. No title. A. (2013, June 18). Type 2 Diabetes: MedlinePlus Medical Encyclopedia.
3. Datos O. cifras sobre el cáncer. Revisado en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/Última> revisión: agosto 2017.
4. NIH (instituto nacional del cáncer) [Internet]. EEUU: NIH; 2018 [27 abril 2018; 15 abril 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
5. De la Torre Casares, Martín López. Diabetes mellitus y cáncer: Una visión global. Medicina general 2011(137):144-147.
6. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cáncer. Endocr Relat Cáncer 2009;16(4):1103-1123.

7. Gárciga-Cardoso F, Licea-Puig M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. Revista Peruana de Epidemiología 2012;16(2):69-75.
8. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E; Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. Diabetes Care. 2007 Apr;30(4):932-8.
9. Zendejdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, Ekblom A, Ye W. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst. 2003 Dec 3;95(23):1797-800.
10. Oldenburg B, Diepersloot RJ, Hoekstra JB. High seroprevalence of Helicobacter pylori in diabetes mellitus patients. Dig Dis Sci. 1996 Mar;41(3):458-61.
11. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Nov;84(11):4062-7.
12. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young-onset diabetes: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2007 Feb 12;96(3):507-9.
13. Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. Cancer Res. 1972 Feb;32(2):226-32.
14. Reyes JAO, Plancarte AA. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Revista de educación bioquímica 2008;27(1):9-18.
15. Pérez JCR, Esparragón FR, Mogollón JN. PPAR-gamma, hipertensión arterial y riñón. Nefrología 2007;27(1):6-11.
16. Heuson JC, Legros N, Heimann R. Influence of insulin administration on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in intact, oophorectomized, and hypophysectomized rats. Cancer Res. 1972 Feb;32(2):233-8.
17. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced Mitogenic Signaling in Skeletal Muscle of Women With Polycystic Ovary Syndrome. Diabetes. 2006;55(3):751-759.
18. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ. 2005 Jun 4;330(7503):1304-5.
19. Currie C, Poole C, Gale E. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetología. 2009;52(9):1766-1777. Torres JFM. Diabetes y cáncer. Euromedice, Ed.) Diabetes practica 2013;4(1):11.
20. Barrera FCC. Seguridad de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. Medicina de Familia. SEMERGEN 2018;44:10-17.
21. Yap-Campos K, Sánchez-Gálvez X, Rivero-López CA. The Role of the dpp4 Inhibitors: A Current Approach in the Management of Diabetes Mellitus type 2. Atención Familiar 2017;24(3):136-139.
22. Tabla: COFA (confederación farmacéutica argentina) [Internet]. Argentina: COFA; 2018 [26 abril 2018; 24 abril 2020]. Disponible en:

- <http://observatorio.cofa.org.ar/index.php/2018/04/26/evolucion-de-las-dispensas-de-antidiabeticos-orales-2017-ado-2017/>
23. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: 2019. Disponible en: <https://www.diabetesatlas.org>
 24. Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM. Las cifras del cáncer en España 2020. 2020.
 25. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. Trends Pharmacol Sci. 2005 Feb;26(2):69-76
 26. McCarty MF. Chronic activation of AMP-activated kinase as a strategy for slowing aging. Med Hypotheses. 2004;63(2):334-9
 27. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. Nat Rev Drug Discov. 2004;3(4):340-351.
 28. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada MV, Kim L, Kim PJ, Owens RJ, Lang NP. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1476-81.
 29. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 May;16(5):485-92.
 30. Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. BMC Med. 2007 Jun 21;5:17.
 31. Aiello A, Pandini G, Frasca F, Conte E, Murabito A, Sacco A, Genua M, Vigneri R, Belfiore A. Peroxisomal proliferator-activated receptor-gamma agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. Endocrinology. 2006 Sep;147(9):4463-75.
 32. 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 Feb;29(2):254-8.
 33. Janghorbani M, Dehghani M, Salehi-Marzijarani M. Systematic review and meta-analysis of insulin therapy and risk of cancer. Horm Cancer. 2012 Aug;3(4):137-46.