



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
DIABETES Y CÁNCER**

Autor: María Garcés García

Tutor: Manuel Benito de las Heras

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	2
<u>1.1 Diabetes Mellitus.....</u>	<u>2</u>
<u>1.2 Cáncer.....</u>	<u>4</u>
<u>1.3 Diabetes y cáncer.....</u>	<u>6</u>
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
<u>4.1 Factores de riesgo comunes.....</u>	<u>8</u>
4.1.1 Edad.....	8
4.1.2 Sexo.....	8
4.1.3 Raza y etnia.....	9
4.1.4 Factores genéticos.....	9
<u>4.2 Mecanismos bioquímicos, biológicos, y moleculares.....</u>	<u>10</u>
4.2.1 Insulina e IGF.....	11
4.2.2 Insulina y hormonas sexuales.....	13
4.2.3 Genesproinflamatorios.....	13
4.2.4 Activación de oncogenes.....	14
4.2.5 Leptina /Adiponectina.....	15
<u>4.3 Terapia antidiabética y su influencia en la progresión del cáncer.....</u>	<u>16</u>
4.3.1 Metformina.....	16
4.3.2 Insulinas artificiales.....	18
5. CONCLUSIÓN.....	19
6. BIBLIOGRAFÍA.....	20

RESUMEN.

Diabetes y cáncer son dos de las enfermedades más importantes a nivel mundial, cuya prevalencia se está viendo incrementada en los últimos años de manera importante. Diferentes estudios aseguran la posible relación entre ambas enfermedades: pacientes diabéticos podrían tener una mayor predisposición a tener cáncer. En primer lugar, la posible relación se podría basar en los factores de riesgo comunes a ambas patologías. Por otra parte, la unión entre ambas enfermedades se podría explicar por mecanismos biológicos, siendo importante el papel del IGF y la insulina en esta relación. Además, esta relación se ha podido comprobar en la terapia con antidiabéticos orales como metformina, que podría reducir el riesgo de padecer cáncer, o bien como insulinas artificiales podrían aumentar el riesgo del mismo. El estudio de esta relación de manera profunda podría mejorar el pronóstico de cáncer o bien, encontrar nuevas dianas para el tratamiento del cáncer.

PALABRAS CLAVE: diabetes, cáncer, IGF, receptores de insulina.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Diabetes Mellitus.

La diabetes mellitus constituye una de las enfermedades crónicas que más ha aumentado su prevalencia en los últimos años. Se caracteriza por una hiperglucemia persistente o crónica, debido a un defecto de producción de insulina, como ocurre en la diabetes tipo 1 (DM1) o por una resistencia a la acción de la misma para utilizar la glucosa, como ocurre en la diabetes tipo 2 (DM2).⁽¹⁾

La DM se encuentra entre las primeras causas de mortalidad, debido a las complicaciones relacionadas con dicha enfermedad. Una estimación de prevalencia señala que en España, la prevalencia de DM II varía entre 4.8% y 18.7%; y se estima una incidencia entre 148 y 820 por cada 100000 personas.

Según un estudio transversal realizado por la Sociedad española de Diabetes, se ha visto un incremento de la prevalencia en España, de un 4-6% a principios de los 90, a un 12-14% en 2004-2006. Además se observó que un 28,6% presentaba alguna alteración relacionada con el metabolismo de los hidratos de carbono⁽²⁾. En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos en ese estudio:

	Prevalencia	IC 95%
Total DM	13.8%	12.8-14.7
DM conocida	7.8%	7-8.6
DM ignorada	6%	5.4-6.7
Intolerancia a la glucosa	9.2%	8.2-10.2
Glucemia basal alterada	3.4	2.9-4
ITG+GBA	2.2	1.7-2.7

Figura 1. Francisco Javier García Soidán. Prevalencia de la diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono en España: Estudio di@be.es. Sociedad española de diabetes ⁽²⁾

Según las estimaciones de la OMS, en 2014, 422 millones de personas padecían diabetes en el mundo, frente a 108 millones de personas que la padecían en 1980, habiéndose duplicado la prevalencia de un 4.7% a un 8.5%.

Aproximadamente, un 95% de personas diabéticas padecían diabetes mellitus tipo 2, frente a un 5% de la diabetes mellitus tipo 1; un porcentaje mínimo correspondía a otras diabetes como gestacional, o monogénicas.^(3,4)

El problema fundamental de la diabetes es la deficiencia absoluta o relativa de la insulina, que afecta a su utilización y al metabolismo de la glucosa; la carencia de insulina también afecta a la utilización adecuada de grasas y proteínas, lo cual produce alteraciones metabólicas importantes.

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la carga genética actúa con factores ambientales, pero el contenido genético que acciona la aparición de diabetes es desconocido.

Poseer el factor de la herencia genética no es suficiente para que aparezca la enfermedad, siendo necesario el medio ambiente metabólico provocado por la obesidad, sobrealimentación, exceso de grasas y sedentarismo.

La diabetes aparece con mayor frecuencia en personas obesas, multiplicando dicho factor por 10 el riesgo de desarrollar DM; en estos pacientes, la grasa abdominal produce liberación de ácidos grasos a través de la vena porta, ocasionado un exceso de síntesis hepática de triglicéridos, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. La grasa tisular aumentaría la

demanda de insulina, y aumenta la resistencia a la insulina; esta resistencia se puede atribuir en obesos a la disminución de receptores de insulina. Por tanto, la inflamación, la hiperglucemia y las alteraciones hormonales características de la obesidad, conducen a un estado prediabético, con resistencia a insulina y por tanto diabetes mellitus tipo 2.^(5,6)

Dada la complejidad de esta patología, con difícil control y sus posibles complicaciones, la DM constituye el principal trastorno metabólico atendido en las consultas de atención primaria, por tanto es importante el tratamiento. La hiperglucemia a largo plazo, puede producir daño, disfunción e insuficiencia de diversos órganos como ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Su detección y tratamiento precoz es importante para evitar la aparición de complicaciones.

El tratamiento de DM2 se basaría en dos pilares: por un lado, un adecuado plan alimenticio sumado a ejercicio físico diario, y, por otro lado, un tratamiento farmacológico, basado en fármacos hipoglucemiantes orales, tanto en monoterapia o en combinación.

Existen gran variedad de fármacos con distintas funciones usados en DM2: aquellos que mejora la secreción de insulina, como sulfonilureas; aquellos que refuerzan la secreción de insulina como biguanidas que disminuyen los niveles de glucosa plasmática, TG y colesterol (metformina), inhibidores de alfa-glucosidasa como acarbosa, etc.

Cuando los hipoglucemiantes orales no funcionan debido a la baja sensibilidad a la insulina o su menor secreción, sería necesario un tratamiento con insulina exógena.

En el caso de DM1, el tratamiento de elección es la insulina, ya que estos pacientes no son capaces de secretar esta hormona de manera endógena.

Un adecuado control de dieta, el ejercicio diario, y el tratamiento farmacológico, hace que estos pacientes mantengan una calidad de vida y que su esperanza de vida no se vea alterada por esta patología.⁽⁷⁾

1.2 Cáncer.

El cáncer es una de las enfermedades de mayor relevancia en el mundo por su incidencia, prevalencia y mortalidad. Es la segunda causa de muerte en España, siendo un problema prioritario de salud.

Uno de cada 3 hombres y una de cada cuatro mujeres se les diagnosticara cáncer a lo largo de su vida; cada año la incidencia aumenta en España, disminuyendo su mortalidad, debido a los avances del diagnóstico precoz y tratamiento. El envejecimiento de la población y la

supervivencia de los enfermos de cáncer suponen un aumento del número de pacientes que han padecido cáncer.

El término cáncer engloba a un grupo de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de células anormales, que se dividen, y proliferan sin control en el organismo. Las células normales se dividen y mueren en un tiempo determinado, sin embargo, las células tumorales pierden la capacidad de morir, y se reproduce sin límite. Estas células, forman unas masas denominadas tumores o neoplasias, que pueden llegar a destruir al tejido normal; por tanto, mientras que las células normales se dividen de forma controlada, cuando sufren una mutación o alteración, ésta es reparada por un programa propio de muerte celular denominado apoptosis; sin embargo, las células cancerígenas desarrollan mutaciones que no son reparadas y pierden la capacidad de morir.

Algunos tipos de cáncer, pueden expandir su crecimiento anormal y migran. Se suele originar por defectos en la regulación de los mecanismos de división y diferenciación celular, por daño en DNA o por anomalías en la replicación.

Algunos tipos de cáncer como mama o colorrectal pueden ser hereditarios.

Los factores que podrían producir esta enfermedad, pueden actuar por separado o juntos, produciendo mutaciones genéticas que dan cáncer.⁽⁸⁾

Según Agency for Research on Cancer, en 2012, había 14.1 millones de nuevos casos de cáncer en el mundo, de los cuáles 8,2 millones, murieron por esta causa. Se cree que en 2030, esta cifra habrá aumentado, y la incidencia de cáncer será de 21,7 millones, de los cuales 13 millones acabarían en muerte. Este aumento de la incidencia de cáncer, se podría deber a la adopción de factores de riesgo que aumentan la prevalencia de cáncer como inactividad física, dieta desequilibrada, tabaco, etc.

A nivel global el cáncer supone una de las principales causas de morbi-mortalidad, con 8,2 millones de muertes relacionadas con tumores según la OMS. A nivel mundial, los tumores responsables de mayor número de fallecimientos serían cáncer de pulmón (1,59 millones de muertes), cáncer de hígado (745000 fallecimientos), cáncer gástrico (723000 fallecimientos), colorrectal (694000 fallecimientos), cáncer de mama (521000 muertes) y de esófago (400000 fallecimientos).

El número total de nuevos casos de cáncer en España en 2015, según la Sociedad Española de Oncología médica, fue de 247777, de los cuales 148827 fueron en hombres y 98944 en mujeres. Los tipos de cáncer más frecuentes diagnosticados en el mismo año fue el

colorrectal (41441 casos), próstata (33370 casos), pulmón (28347 casos), mama (27747 casos) y vejiga (21093 casos).

En las dos últimas décadas, el riesgo a padecer cáncer ha aumentado, sin embargo la mortalidad por cáncer ha disminuido, con un 50% de enfermos diagnosticados que viven más de 5 años, siendo el diagnóstico y tratamiento de los distintos cánceres muy variables.⁽⁹⁾

Debido al incremento de la incidencia del cáncer, las organizaciones de salud públicas, tratan de tomar medidas para reducir la incidencia y prevalencia de cáncer. Las medidas de control de esta enfermedad, incluirían la temprana detección y el tratamiento efectivo. Con políticas y programas de control se podría reducir la exposición a factores de riesgo, con información y apoyo en la adopción de estilos de vida saludables, eliminando exposición a factores de riesgo cancerígenos, con una prevención primaria que mejora la salud pública, y permite el mayor control de cáncer a largo plazo.

El diagnóstico del cáncer, es el primer paso para la supervivencia, dado que si este diagnóstico es precoz, aumenta la supervivencia. El tratamiento se basa en radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, cirugía, terapia inmune; estas pueden hacerse solas o en combinación. El cáncer puede superarse en algunos casos, con un tratamiento efectivo, y una detección temprana, sin embargo, hay cánceres que no tienen buen pronóstico, y los cuáles suelen acabar en fallecimiento del paciente.

1.3 Diabetes y cáncer

La diabetes y el cáncer son enfermedades frecuentes de enorme impacto sanitario; existen datos epidemiológicos que sugieren una asociación entre la incidencia de diabetes y cáncer. Las personas con diabetes tienen mayor riesgo de sufrir cáncer. Esto pudiera deberse a que ambas enfermedades comparten diversos factores de riesgo en común, pero no se conocen bien los vínculos biológicos entre ambas enfermedades.

Desde hace más de 50 años, estudios médicos han asegurado la existencia de pacientes con cáncer y diabetes simultáneos. Varios estudios señalaron que los tumores malignos son más frecuentes en pacientes con DM (especialmente DM2, no se concluyen resultados con DM1), sin embargo, el cáncer de próstata es menos frecuente en pacientes diabéticos. Se ha comprobado que la diabetes aumenta el riesgo de determinadas neoplasias, tales como neoplasias de hígado, páncreas, endometrio, y menores en colon, recto, mama y vejiga.

Además, algunos estudios intentaron comprobar si la mortalidad era mayor en pacientes diabéticos que padecían de forma concomitante cáncer, habiendo varias explicaciones para

esta asociación. En primer lugar, pacientes con cáncer y diabetes, pueden tener una proliferación celular y metástasis aumentada en el entorno de hiperinsulinemia e hiperglucemia. La insulina alta o similar a la insulina, puede actuar de factor de crecimiento promoviendo el desarrollo de tumores. Además, la hiperglucemia, puede aumentar la permeabilidad de células endoteliales, generando mayor cantidad de especies oxidativas reactivas, con cambios en la membrana basal, aumentando la probabilidad de metástasis, con peor pronóstico.

Otra posible explicación sería la peor respuesta al tratamiento oncológico de los pacientes diabéticos debidos a sus enfermedades intercurrentes, tales como cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, o neuropatía, provocando las cuales una terapia menos agresiva del cáncer a tratar. Aún así, no se ha esclarecido este aumento de mortalidad por cáncer en diabéticos.⁽¹⁰⁾

2. OBJETIVOS

Partiendo de bibliografía preexistente, y de resultados de estudios epidemiológicos llevados a cabo años atrás, podríamos partir de la base de que hay relación significativa de diabetes y cáncer. Por lo tanto, lo interesante sería conocer con detalle todos los aspectos que permitan entender esa posible unión entre ambas patologías; detallando mecanismos biológicos comunes a ambas, o bien factores de riesgo que ambas enfermedades comparten.

Por tanto, contemplaríamos el estudio de la relación de diabetes y cáncer, según diferentes puntos de vista:

1. Conocer una relación indirecta de las dos enfermedades, según los factores de riesgo comunes.
2. Encontrar los mecanismos biológicos, fisiológicos y bioquímicos que podrían explicar la relación de estas patologías; viendo los nexos de unión a nivel molecular.
3. Explorar el pronóstico y supervivencia de pacientes que presenten ambas patologías de forma concomitante.
4. Estudiar los beneficios y riesgos que podrían suponer para el cáncer los tratamientos antidiabéticos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo se basa en una revisión bibliográfica de artículos anteriores que se apoyan en la relación existente entre diabetes y cáncer. Se han revisado artículos científicos a través de

bases de datos públicas como PubMed y Google académico. También se ha accedido a artículos publicados disponibles en la Biblioteca del Hospital Severo Ochoa. Se han utilizado las palabras clave “diabetes” y “cáncer”.

Los datos epidemiológicos, han sido obtenidos de páginas web de la Asociación española de diabetes, Sociedad española de oncología médica, Sociedad americana del cáncer, y de la OMS. Además, se han consultado datos estadísticos del INE (Instituto Nacional de estadística).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Para conocer de forma exhaustiva la relación entre diabetes y cáncer, los expertos señalan que, por un lado, que ambas patologías comparten factores de riesgo, tanto modificables como no modificables, los cuales podrían favorecer tanto la aparición de diabetes mellitus como de cáncer. Por otro lado, ambas enfermedades comparten rutas moleculares que explican dicha asociación. Dicha relación, se ha podido comprobar en los últimos años gracias a los tratamientos antidiabéticos, que podrían influir en la aparición y pronóstico del cáncer, afirmando así que dicha asociación de enfermedades es cierta.

4.1 Factores de riesgo comunes.

En primer lugar, he estudiado la relación indirecta entre cáncer y diabetes, explorando de forma detallada los factores de riesgo no modificables compartidos entre ambas patologías.

4.1.1 Edad

El 50% de diabéticos adultos, comprenden la edad de 40-60 años. Sin embargo, la mayoría de pacientes con intolerancia a la glucosa se encuentra por debajo de los 50 años, con un riesgo importante de progresar a DM2, correspondiendo un tercio de los intolerantes a la glucosa al rango de edad de 20 a 40 años. La edad es un factor no modificable, por tanto edad como factor de riesgo es común e inevitable en todos los pacientes.

Sin embargo, en los últimos años se ha producido un incremento de esta DM2 en personas jóvenes, debido al aumento de obesidad infantil y sedentarismo.

En el caso del cáncer, el 58% de los pacientes diagnosticados de cáncer superan los 65 años de edad. Además, el nivel económico del país, afectaría a la proporción de mayores con cáncer. Por ejemplo, en países en vías de desarrollo, el porcentaje de población mayores de 65 años es bajo, por tanto aumentaría la proporción de cáncer en personas jóvenes.⁽¹¹⁾

4.1.2 Sexo.

Según un estudio, donde se realizó una búsqueda sistemática de la librería Nacional de Medicina de EEUU, acotando la búsqueda a aquellos artículos relacionados con DM, entre 1999 y 2009, se observó una diferencia significativa en cuanto a prevalencia, control, complicaciones y mortalidad, donde se veían diferencias en cuanto a género, siendo el riesgo en mujeres ligeramente superior.⁽¹²⁾

En el caso del cáncer, según estimaciones realizadas en el marco observatorio europeo del cáncer para el 2012, se puede constatar una mayor incidencia de casos de cáncer en hombres que en mujeres, aunque los tumores más frecuentes son distintos. Un tercio de tumores en las mujeres son diagnosticados como cáncer de mama, mientras que en hombres un 22% son atribuibles a cáncer de próstata, seguido de pulmón y colorrectal.

Además aquellos tumores relacionados con el tabaco como boca, laringe, esófago, vejiga, páncreas, pulmón, etc; explican cerca de la mitad de cánceres en los hombres, y sólo una quinta parte en mujeres. Esto es debido a la diferencia de hábitos entre ambos géneros, aunque en los últimos años la tendencia tabáquica está aproximándose en hombres y mujeres, lo cual podría desencadenar un aumento del riesgo de desarrollar cáncer en mujeres.

Además se conoce que las mujeres presentan una mayor supervivencia a todos los cánceres. Esta supervivencia es mayor en ellas, porque los tumores más frecuentes asociados al género femenino, presentan mejor supervivencia, sumado a los programas de diagnóstico precoz instaurados, como ocurre en el caso del cáncer de mama.⁽¹³⁾

4.1.3 Raza y etnia.

En el caso de DM, el riesgo a desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos, que además presentan una evolución rápida de la DM2.^(14,15)

En el caso del cáncer, en 2014, los hombres de raza negra tuvieron una tasa de incidencia más altas de cáncer, seguidas de hombres de raza blanca, hispanos, indoamericanos y asiáticos. En las mujeres, las mujeres blancas tuvieron la tasa de incidencia más alta de cáncer, seguidas de las mujeres de raza negra, hispanas, asiáticas, e indoamericanas.

Las diferentes incidencias entre las distintas razas puede deberse a diferentes costumbres, hábitos, alimentación, exposición a factores ambientales; o bien diferencias en factores hereditarios.

Además la supervivencia puede ser distinta según la raza, debido a un menor diagnóstico precoz como ocurre en países en vías desarrollo donde no cuentan con los medios precisos para el diagnóstico y tratamiento eficaz.⁽¹⁶⁾

4.1.4 Factores genéticos

Se conocen una serie de factores genéticos que junto con factores ambientales, intervienen en la aparición de DM2. En los últimos años, se han realizado estudios basados en plataformas de secuenciación automatizada del genoma, e investigaciones clásicas de asociación han identificado genes relacionados con la secreción de insulina (IRS-2 y CAPN10), y con resistencia a la insulina como IRS-1 y PPAR, pero ninguno concluye en un aumento de riesgo de enfermedad, ni se repiten en todas las poblaciones.⁽¹⁷⁾

Alrededor del 5-10% del cáncer posee carácter hereditario, lo que quiere decir que las mutaciones en los genes se transmiten de un pariente cosanguíneo a otro. Las personas que heredan ciertos genes tienen una mayor probabilidad de sufrir cáncer a lo largo de su vida.

El tipo más frecuente de cáncer de mama hereditario es el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH), que está causado por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Las mutaciones de estos genes también pueden conducir a cáncer peritoneal primario, cáncer de trompa de Falopio, cáncer de mama en hombres, cáncer de páncreas y cáncer de próstata.⁽¹⁸⁾

Además, estas dos enfermedades comparten una serie de factores de riesgo modificables como podrían ser la dieta, el sedentarismo, el tabaquismo, sobrepeso, etc.

- En primer lugar el exceso de peso se relaciona con aumento de riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y DM2. Además, el sobrepeso y obesidad, son factores de riesgo establecidos para cáncer y mortalidad por cáncer; se cree que los cambios metabólicos como obesidad abdominal y cambios en función de adipocitos subyacen en este aumento de riesgo.

En 2003 se vio que el sobrepeso era responsable del 15-20 % de muertes por cáncer. El exceso de peso corporal se asocia con incidencia de determinados tipos de cáncer, como cáncer de mama endometrial, cáncer renal, cáncer de tiroides, leucemia, cáncer de vesícula biliar, adenocarcinoma esofágico, etc.

Además, como antes he mencionado, la diabetes aparece con mayor frecuencia en obesos, multiplicando por 10 el factor de riesgo para desarrollar diabetes, donde la

inflamación, hiperglucemia y alteraciones hormonales de la obesidad, conducen a estado prediabético con resistencia a insulina y DM2.^(5,19)

- Por otra parte, el tabaquismo es la principal causa de cáncer mundial, con evidencias suficientes para afirmar que el tabaquismo causa cáncer de pulmón, bronquios, tráquea, colon, ovario. Además, se sabe claramente que el tabaco contiene sustancias carcinogénicas, que pueden alterar el DNA, ocasionando cáncer.⁽²⁰⁾

En relación con la DM2, el tabaco produce un incremento de la glucosa plasmática y además dificulta el control de la diabetes. Además, ambos factores incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular. El tabaco facilita la aparición de las complicaciones de la diabetes.⁽²¹⁾

4.2. Mecanismos bioquímicos, biológicos y moleculares.

Existe una estrecha relación entre las concentraciones de insulina e IGF-1, con disminución de proteínas fijadoras de IGF-1, aumenta el IGF-1 libre, en diabéticos: aumenta la concentración de insulina y de IGF-1 libre con acciones mitogénicas acrecentadas.

4.2.1 Insulina e IGF1.

La insulina y sus receptores no sólo actúan en metabolismo glucídico, sino también en procesos mitogénicos y regulación de apoptosis.

La insulina es producida por la célula beta-pancreática y es distribuida de forma endocrina por la sangre al organismo, su función es fundamentalmente reguladora del metabolismo de carbohidratos.

Hay dos tipos de receptores; por un lado los de insulina (IR) de tipo tirosina-quinasa, con isoforma IRA que está más expresado en células tumorales y en tejido tipo fetal, y la isoforma IRB, expresada por tejidos sensibles a insulina en adultos, como el hígado, tejido adiposo, y músculo.

La insulina se une a su receptor IR, y como consecuencia se activan varias vías de transducción. Estas incluyen la activación de fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). PI3K fosforila fosfolípidos de membrana, obteniendo fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). PIP3 se une los dominios de la cinasa dependiente de PIP3 (PDK) y la activa. PDK, fosforila y activa la proteína cinasa B (Akt). Akt/PKB es una proteína cinasa específica de Ser/Thr que regula procesos biológicos como metabolismo de glucosa, apoptosis, expresión de genes, y

proliferación celular. La estimulación de la cascada de señalización de Akt/PKB a través de IGF/IRS/PI3K activa torrente abajo objetivos anabólicos como mTOR, además de inhibir catálisis que incluyen la glucógeno sintasa cinasa-3-beta, y los factores de transcripción FOXO. Por tanto, activa las rutas relacionadas con la proliferación celular y de la función antiapoptótica.

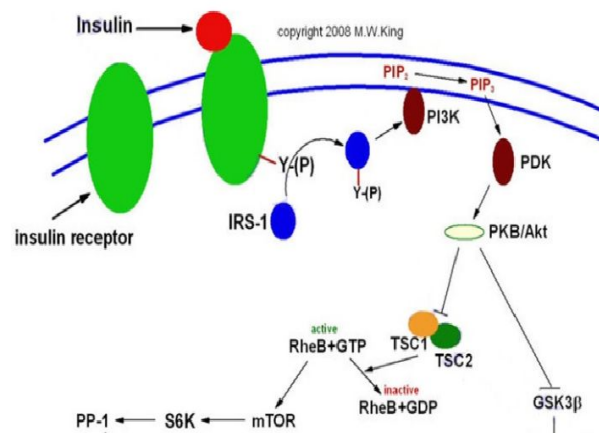


Imagen. Bosch-Barrera J., Hernández A., Abella L.E.. *La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología.*

Por otro lado el IGF (insulin-like growth factors) son péptidos con estructura homóloga a la proinsulina. Existen 2 tipos: el IGF-I o somatomedina C y el IGF-II. Se sintetizan en el hígado y en múltiples tejidos por la acción de la somatotropina (GH), con acción estimuladora del crecimiento, potenciadora de la acción de la insulina, y reguladora de proliferación celular. Circulan unidas a proteínas reguladoras que son las BPs, estas intervienen en su unión con el receptor, por lo tanto algunos genes supresores de tumores como p53, aumenta secreción de BPs, aunque por el contrario, alguna de estas proteínas aumentan la actividad del factor de crecimiento. Por tanto, los IGF, junto con sus receptores y las BPS, forman un sistema IGF, importante en el crecimiento y diferenciación celular y por tanto, comúnmente relacionado con diversos tumores.

Gracias a la homología estructural entre la insulina y el IGF-1, la insulina estimularía tanto a IR como IGFR; e igual pasa con el IGF-1, con pocas diferencias en los mediadores de ambas rutas de señalización, y potenciando el efecto de ambos receptores. ^(22,23,24,25,26)

IR presenta una estructura homóloga a IGF-IR, y es expresado en niveles altos en músculo, tejido adiposo e hígado donde regula el metabolismo de la insulina; estos expresan sus dos isoformas, IR-B e IR-A (obtenido por omisión del exón 11). Las células cancerosas

sobreexpresan IR, y además las células cancerosas tienen capacidad de saltarse el exón 11, sobreexpresando IR-A. Las células cancerosas adquieren una capacidad para responder a la insulina circulante, especialmente en obesos y diabéticos. La sobreexpresión de IR-A supone un mecanismo de sobreactivación en cáncer, activando vías proliferativas, mitógenicas y antiapoptóticas.⁽²⁴⁾

Se observó en células beta pancreáticas de ratón, que IR-A presenta una ventaja proliferativa en respuesta a insulina e IGF-I, explicando así la hiperplasia pancreática inducida por resistencia a insulina; lo cual podría explicar la relación de DMII y cáncer.⁽²⁷⁾

Existe evidencia, de que los receptores tirosina-quinasa desempeñan un papel fundamental en la formación y progresión del cáncer. En particular, el receptor de IGF-1, desempeñaría un papel clave en la transformación maligna, progresión, protección frente a apoptosis y metástasis. Además, se ha visto que la hormona insulina con su receptor tirosina-quinasa juega un papel clave en la biología del cáncer; por tanto, un estado de hiperglucemia con resistencia a la insulina se asocia a un mayor riesgo de sufrir cáncer.

Además, cuando ambos receptores están presentes en la misma célula, como ocurre en las VSMCs, se pueden formar receptores híbridos IR/IGFR.⁽²²⁾

Se han comparado, IGF-IR e IR, viendo qué sustratos relacionados con la regulación de la proliferación, y apoptosis como son CrkII e IIP-1 se asocian preferentemente con el receptor homólogo. Se vio que la insulina actuando sobre el receptor híbrido, con mayor afinidad que sobre IGF-R, induce la fosforilación de Crk-II (específico de IGF-R), siendo este hecho fundamental en cáncer, ya que células tumorales sobreexpresan estos receptores híbridos, sobre todo en situación de DM.

Tanto IR como IGF-IR se han considerado importantes en la proliferación, diferenciación y morfogénesis, siendo relevantes en la morfología del cáncer.⁽²⁴⁾

Como conclusión, la insulina, el IGF y todos sus receptores, formarían uno de los mecanismos moleculares que participan en la relación de diabetes mellitus y cáncer.

4.2.2 Insulina y hormonas sexuales.

Las hormonas sexuales son hormonas esteroideas que se forman a partir del colesterol. Se conoce que un nivel alto de hormonas sexuales en el organismo, puede contribuir al

desarrollo de determinados tipos de cáncer, como mama o endometrio, actuando como carcinogénicas.

El tejido adiposo, también produce estrógenos. En DMII y obesidad, la vía aromatasa está incrementada, produciendo un exceso de hormona, produciéndose un desequilibrio en hormonas sexuales, alimentando así a células cancerígenas que posean receptor estrogénico.

La hiperinsulinemia actúa inhibiendo la síntesis hepática de proteínas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG). Si disminuye su síntesis, aumentan los niveles de hormonas sexuales libres, favoreciendo el riesgo de padecer ciertos tipo de cánceres.⁽²⁸⁾

4.2.3 Genes proinflamatorios.

En un paciente diabético, con un inadecuado control glucémico, se produce como principal alteración el estrés oxidativo y la inflamación crónica. En este estado inflamatorio, se reduce la capacidad antioxidante de las células, lo cual puede predisponer a una alteración maligna.

Las altas concentraciones de radicales libres oxidativos generan especies reactivas de oxígeno (ROS), pueden dañar el ADN por oxidación o interferir en su reparación. Cerca del 80% de pacientes diabéticos son obesos, por tanto podríamos relacionar la obesidad con una alta mortalidad por cáncer. En este estado inflamatorio el tejido adiposo, de manera alterada, origina un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias tales como interleucina 6 (IL6), interleucina 1 (IL1), el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI.1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo cual conduce al desarrollo de resistencia a la insulina.

Los aumentos de estas citoquinas contribuyen al desarrollo de cáncer, como el TNF- α que induce al desarrollo y progresión tumoral al activar el factor nuclear κ B (NF- κ B). Las citoquinas proinflamatorias señalizan a través de proteínas quinasas como las MAPK o JAK/STAT y participan en el cáncer contribuyendo a la proliferación, supervivencia y acumulación de mutaciones en tumores.

Por tanto, el tejido adiposo, se comportaría no solo como reserva energética, si no que su papel podría participar en rutas proinflamatorias de señalización implicadas en transformación de células en células tumorales.

Nuevas hipótesis proponen un mecanismo basado en el receptor de proliferación peroxisomas γ , ya que este mecanismo incluye insulina e inflamación, estando relacionado con diabetes y cáncer.

La relación entre el metabolismo glucídico y los oncogenes es bidireccional: altas concentraciones de glucosa inducen a mutaciones en oncogenes; y los oncogenes, como RAS

y myc, alteran la expresión de enzimas metabólicas, forzando el metabolismo a glucólisis y reduciendo así daños oxidativos.

4.2.4. Activación de oncogenes.

Existen una serie de vías oncogénicas, entre las cuales se encuentran:

- Vía de señalización de la proteína cinasa activadora de mitógenos (MAPK), donde participa la cinasa reguladora de señal extracelular (ERK), cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI3K) y la proteína cinasa B (PKB), que forman parte de la vía mTOR
- Vía Wnt- β catenina. El estado de hiperinsulinemia estimula la fosforilación y activación de proteína cinasa p21 (PAK-1), en modelos murinos *in vivo*, lo que sugiere que PAK-1 es una conexión entre insulina y la vía Wnt, produciendo carcinogénesis intestinal.

Las concentraciones elevadas de glucosa, amplifican la señalización tumoral de la vía Wnt, induciendo la retención nuclear de la β -catenina. La β -catenina es un coactivador transcripcional, que induce la expresión de genes de proliferación, supervivencia e invasividad, Los efectos de la glucosa sobre la β -catenina son independientes de insulina, adipoquinas, y citoquinas.

PAK1 estimula la expresión de CCND1, un gen blanco de la vía Wnt. La PAK-1 es una cinasa serina/treonina que se ha involucrado en tumores intestinales.

4.2.5. Leptina/adiponectina

La asociación entre obesidad y cáncer se ha basado en la aparición de un perfil alterado de secreción de adipoquinas como leptina y adiponectina. En la obesidad, los niveles de leptina están elevados; puesto que estas alteraciones permanecen en la diabetes, se podría atribuir como vínculo de unión entre diabetes y obesidad con ciertos tumores. La leptina, presenta dos funciones: regula el metabolismo energético, y además estimula el crecimiento, migración e invasión celular. Los mecanismos por los cuales la leptina estimula el crecimiento maligno podrían ser indirectos; la leptina aumenta la producción de citoquinas proinflamatorias, estimulando a células cancerosas. Además, esta adipoquina estimula el crecimiento tumoral *in vitro* en cáncer de mama y colorrectal, activando la aromatasa, y en consecuencia la síntesis de estrógenos. Además, se ha comprobado *in vivo*, que ratones con déficits de leptina que presentan resistencia a esta, no desarrollan cáncer de mama, corroborando la importancia de la leptina en el cáncer.

Por otra parte, durante la diabetes y obesidad, contrarrestando los niveles de leptina altos, los niveles de adiponectina se mantienen bajos.

La activación de los receptores de adiponectina, limita la proliferación de células tumorales de próstata, mama y esófago in vitro, teniendo la adiponectina un papel protector y antiproliferativo. Los niveles séricos bajos de la adiponectina se han correlacionado con riesgo, estadio y grado de cáncer colorrectal; con incidencia aumentada de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, y cáncer de endometrio en premenopáusicas.

El efecto antitumoral de adiponectina, se ha relacionado con la estimulación de una quinasa inhibitoria del desarrollo de metástasis (LKB1).LKB1 estimula una proteína activada por AMP (AMPK), que adaptaría el crecimiento celular a la disponibilidad de nutrientes y factores de crecimiento. La AMPK fosforila e inhibe la actividad de mTOR, el cual es mediador de los efectos de la insulina e IGF1.

El posible papel antitumoral de esta adipoquina se vio en estudios que muestran asociación entre variantes genéticas de la adiponectina y sus receptores, con el riesgo de padecer distintos cánceres. ^(3,29,30,31.)

4.3 Terapia antidiabética y su influencia en la progresión del cáncer.

Las terapias para la DM incrementan la disponibilidad de la insulina, mejoran la sensibilidad a esta hormona, disminuye síntesis de glucosa, retrasan la absorción intestinal de los carbohidratos y aumentan la secreción urinaria de glucosa.

La finalidad del tratamiento de DM, es frenar o retrasar la aparición de complicaciones, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Antes de iniciar el tratamiento con antidiabéticos, es fundamental llevar a cabo una rutina de alimentación sana y actividad física, para reducir los niveles de glucosa en sangre. Si no se logra disminuir la hiperglucemia sería preciso el uso de antidiabéticos orales; como la DM es progresiva, finalmente sería necesario el uso de insulinas artificiales, debido a que los antidiabéticos orales dejan de ser eficaces. En los últimos años se han asociado las distintas terapias antidiabéticas, con mayor o menor riesgo de sufrir cáncer.

4.3.1. Metformina.

La metformina es una biguanida prescrita como tratamiento de primera línea para la DMII. La absorción de la metformina ocurre principalmente en el intestino delgado, a través de receptores de monoaminas de la membrana plasmática. Su paso al espacio intracelular se da

por receptores orgánicos de cationes (OCT), OCT1 y OCT3, implicados en la función antidiabética al estar localizados en los hepatocitos.

En los últimos años, se han estudiado los posibles efectos de la metformina sobre el riesgo de padecer cáncer.

Se observó que uno de los efectos de la metformina era la activación de AMPK, que es una proteína que actúa como sensor de energía, protegiendo funciones celulares en niveles bajos de energía.

La activación de la AMPK, requiere de la actividad de otras, como LKB1, considerada supresor de tumores. La acción de la metformina, depende de una expresión de LKB adecuada por lo que el polimorfismo del gen *lkb1*, es predictor de la respuesta a la metformina. La metformina puede suprimir el crecimiento tumoral, de forma independiente de la LKB1. El hecho de activar la AMPK conduce a:

- Apoptosis, por detención del ciclo celular vía caspasa y regulación negativa de la ciclina, o por autofagia.
- Inhibe mTOR. A través de la fosforilación y estabilización del complejo 2 de la esclerosis tuberosa (TSC2), el cual es supresor de tumores. Se reduce así metabolismo, síntesis proteica, crecimiento, proliferación celular y la inhibición de autofagia. Previene así la malignización. También se ha visto que la metformina inhibe la mTOR mediante la inhibición de IGF1, el receptor de insulina, la AKT, lo que refuerza el efecto antitumoral.
- Interfiere en la mitosis.
- Conduce a la activación de p53, detiene senescencia.
- Disminuye el factor regulador de la transcripción Bmi-1, proteína de la familia de factor antiapoptóticos, el cual promueve progresión tumoral.
- Contribuye a mantener la adhesión celular que se pierde en transformación neoplásica.

Además la metformina tiene efectos sobre las células cancerosas. Estas células promueven una serie de cambios que llevan a incrementar la captación e incorporación de nutrientes en la masa tumoral, para garantizar la proliferación. Aquí, se produce reprogramación, con un cambio de fosforilación oxidativa a glucólisis aeróbica (efecto Warburg), que es requerida para proliferar, activando vías poco productoras de ATP en presencia de oxígeno, con una producción de lactato que garantiza productos para proliferación exacerbada. La metformina

actuaría sobre enzimas que participan en la glucólisis aerobia revirtiendo ese efecto, se interfiere así con la carcinogénesis a nivel metabólico.

No todos los tumores adoptan esta reprogramación metabólica, si no que presentan un fenotipo respiratorio mitocondrial. La metformina inhibe el complejo I, e interfiere en el metabolismo de la célula cancerosa; los fibroblastos asociados al cáncer son glucolíticos y proporcionan lactato, aa y cuerpos cetónicos a las células tumorales, vinculándose esto con la agresividad del cáncer. La metformina desacopla la fosforilación oxidativa con bloqueo del complejo I, e inhibe la hexoquinasa 2; todo esto reduce la proliferación en la célula cancerosa, y conduce a apoptosis.

Se han identificado mecanismos por los cuales la metformina restringe el crecimiento celular, lo cual podría ser beneficioso en la protección frente al cáncer. Entre estos mecanismos destacan, la inhibición de mTOR, el efecto inmunomodulador sobre células cancerígenas, inhibición de apoptosis de CD8+ linfocitos inducidos por tumor (TILs), incremento de efecto memoria de la población de células T por cambios de fenotipo de CD8+TLRs favoreciendo respuestas inmunes frente a células tumorales.^(3,25,32,33,34)

En definitiva, se ha observado que diabéticos tratados con metformina, muestran un riesgo inferior de desarrollar cáncer, que diabéticos tratados con otros hipoglucemiantes, mostrando efectos positivos en la prevención del cáncer, reduciendo su progresión en personas con DM2, y mejorando la sensibilidad a la quimioterapia y a la radioterapia en portadores de tumores, con una disminución de mortalidad asociada a cáncer en diabéticos.

4.3.2. Insulinas artificiales.

Las insulinas artificiales son una parte importante de la terapia antidiabética. Es el tratamiento de elección en pacientes con DMI, debido a su incapacidad por parte de las células beta-pancreáticas de sintetizar la insulina endógena. Además, los pacientes con DMII, su terapia acaba siendo con insulinas artificiales, debido a la pérdida de funcionalidad de sus células beta-pancreáticas que acaban dejando de sintetizar insulina.

La administración de estas insulinas conlleva a unos niveles incrementados de esta hormona. Esta hiperinsulinemia, podría relacionarse con un mayor riesgo de padecer cáncer, como hemos estudiado anteriormente.

Se ha descrito que los análogos de insulina tienen mayor actividad mitogénica respecto a la insulina humana, con capacidad de crecimiento de tumores preexistentes, debido a que la sustitución de aminoácidos hace que las insulinas homólogas tengan una mayor afinidad por

el receptor de IGF1, y una potencia de 6-8 veces superior a la humana, favoreciendo así la proliferación, como ocurre con la glargina (Lantus). Se demostró que la glargina, a dosis terapéuticas, estimula la proliferación mediante activación de IGF-R y la vía de MAPK en la línea celular del cáncer de mama MCF7. Además, esta insulina es de acción prolongada por lo que estará en sangre más tiempo, aumentando así el riesgo.^(35,36)

5. CONCLUSIÓN

Por un lado, es importante saber que DMII y cáncer comparten factores de riesgo, influyendo estos en el desarrollo de ambas patologías. Además, factores de riesgo determinantes de diabetes, pueden favorecer una progresión de células sanas a tumorales, determinar el estadio del tumor, o determinar la supervivencia del cáncer.

Además, se conocen mecanismos moleculares que determinan esta relación, como lo relacionado con IGF, insulina y receptores de ambos, que gracias a su acción mitógena pueden explicar la biología del cáncer. Se deben seguir haciendo estudios para ahondar en el tema, conociendo con detalle el mecanismo que explica esta relación.

Por otro lado, además la insulina puede favorecer el desarrollo de tumores dependientes de hormonas producidas por el tejido adiposo, como mama y endometrio, explicando así el desarrollo de este tipo de cáncer en personas con exceso de hormonas sexuales.

Es importante conocer que en un diabético el estado proinflamatorio puede contribuir a convertir células sanas en tumorales.

Por último, sería importante profundizar en cómo las terapias antidiabéticas influyen de forma positiva o negativa al desarrollo de tumores. Las insulinas artificiales podrían aumentar el riesgo de padecer cáncer. En cambio, la metformina podría reducir ese riesgo.

Es importante seguir realizando estudios para conseguir avances en el estudio de esta relación, y así, llegar a descubrir nuevas dianas en el tratamiento del cáncer.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Mata M, Cano JF, Franch J, Mundet X, Tomás P. Grupo de estudio de la Diabetes en atención primaria de salud (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina familiar y comunitaria. Protocolo de actuación.
2. Francisco Javier García Soidán. *Prevalencia de la diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono en España: Estudio di@be.es*. Sociedad española de diabetes.

3. Giovanucci et al. *Diabetes and cancer: A Consensus Report. American Diabetes Association and American Cancer Society*. CA Cancer Journal Clinic. Agosto, 2010; 60: 207–221.
4. OMS. Informe mundial sobre diabetes.
5. Malacara, JM. *El enigma de las causas de la Diabetes Mellitus tipo 2.. Acta Universitaria* [Internet]. 2003;13(1):5-17.
6. Daza, CH. *La obesidad: un desorden metabólico de alto riesgo para la salud* . Colombia Médica [Internet]. 2002;33(2):72-80.
7. Oviedo MA, Espinosa F, Reyes H, Trejo JA, Gde lasil E. *Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2*. Revista médica; vol 41. Suplemento 1; 2003.
8. Global Cancer Facts & Figures, 3rd Edition. American Cancer Society. 2015.
9. Puente J, de Velasco G. *¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?*. Sociedad española de oncología médica.
10. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peiars KS, Stein KB, Derr RL, Wolff A, Brancati F. *Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. The Journal of the American Medical Association. Diciembre 2008. 17; 300 (23): 2754-2764.
11. . Nam H C et al. IDF Diabetes Atlas, 6th Edition. International Diabetes Federation. 2013. 3. Global Cancer Facts & Figures, 3rd Edition. American Cancer Society. 2015
12. Sandin M, Espelt A, Escolar A, Arriola L, Larrañaga I. *Desigualdades de género y diabetes mellitus tipo 2: la importancia de la diferencia*. Avances en diabetología. 2011; 27(3): 78-87.
13. Borrás JM. *La perspectiva del género en el cáncer: una visión relevante y necesaria*. Universidad de Barcelona. *Mujer y cáncer*. Vol 19, No 773 (2015).
14. Martínez J. *¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2?*. Junio 2015.
15. Torrades S. Una nueva epidemia. Diabetes mellitus tipo 2. Vol 25. Número 5. Mayo 2006
16. 3. Global Cancer Facts & Figures, 3rd Edition. American Cancer Society. 2015.
17. Seelenfreund D, Lobos S, Durruty P. *Nuevas en la genética de la Diabetes Mellitus tipo 2 y sus complicaciones crónicas*. Rev. chil. endocrol. diabetes 2008; 3: 174-180
18. Equipo de redactores y editores médicos de la Sociedad Americana contra el cáncer. Last Medical Review: March 25, 2017. Last Revised: January 4, 2018.
19. Daza, CH. *La obesidad: un desorden metabólico de alto riesgo para la salud* . Colombia Médica [Internet]. 2002;33(2):72-80.
20. Pinet Ogué MC. *Tabaco y cáncer. Adicciones*. 2006. Vol: 18. Supl: 1; 33-48.
21. Fabián MG, Cobo C. *Tabaquismo y diabetes*. Rev inst nal enf resp mex. Vol 20. Número 2. Abril-junio 2007. 149-158
22. Bosch-Barrera J., Hernández A., Abella L.E.. *La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología*. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2009 Dic [413-421].

23. Granada ML. *Factor de crecimiento similar a la insulina y sus proteínas de transporte. Servicio de bioquímica.* Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. *Endocrinol Nutr.* 2006;53 (7):467-475.
24. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A & Vigneri, R. *The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases.* *Archives of Physiology and Biochemistry.* 2008; 114(1): 23-27.
25. Wang T, Ning G & Bloomgarden Z. *Diabetes and cancer relationships.* *Journal of Diabetes.* 2013; 3: 378-390.
26. Szablewski L. *Diabetes mellitus: influences on cancer risk.* *Diabetes / Metabolism Research and Reviews.* 2014; 30: 543-553.
27. Gómez-Henández A, Benit Redondo N, Perdomo Loaiza L, Escribano Llanes O, Díaz-Castroverde S, Benito de las Heras M. *Role of insulin receptor A isoform and IGF-1R in the development of atherosclerotic plaque .An Real Acad Farm Vol. 82, N° 2 (2016), pp. 129-142.*
28. *Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico.* Samuel SC. Yen, Robert B. Jaffe, Robert L. Barbieri. Ed Médica Panamericana, 2001. Pag 218.
29. Ibet C, Rosales MA. *Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares.* *Gaceta de México,* 2013; 149:322-4.
30. Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, de la Vieja A, García-Jiménez C. *Bases epidemiológicas y mecanismos moleculares implicados en las asociaciones de obesidad y diabetes con cáncer.* *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017; 64(2): 109-117
31. . Van Kruijsdijk R, Van der Wall E and Visseren F. *Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue.* *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* Octubre 2009; 18 (10): 2569-2578
32. Arocha Rodolfo JI, Navas Blanco T, Aure G, Palacios A. *Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI.* *Med interna (Caracas)* 2017: 33(1):4-18.
33. Wild SH. *Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations.* *Diabetología.* 2011; 54: 1589-1592
34. Villegas CA, Frontela M, García I. *Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer.* *Rev Cubana Endocrinol.* Vol 27. N° 3. Ciudad de la Habana.Sep-Dic 2016.
35. Ardila Muñoz AJ. *Análogos de insulina y su relación con el cáncer: revisión sistemática.* Universidad Nacional de Colombia. 2014.
36. Rigla M. *Insulina glargina y riesgo de cáncer.* *Rev endocrinol y nutr* 2009. Vol 56. N° 8. Octubre 2009. 389-391. DOI: 10.1016/S1575-0922(09)72707-X