



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

Diabetes y cáncer

Autor: María Gómez Sanz

Fecha: Junio 2019

Tutor: Manuel Benito de las Heras

ÍNDICE

1	Resumen	2
2	Introducción.....	2
2.1	<i>Diabetes MT2.....</i>	2
2.2	<i>Cáncer.....</i>	4
3	Objetivos.....	5
4	Material y métodos.....	5
5	Resultados y discusión.....	5
5.1	<i>Relación directa.....</i>	5
5.2	<i>Factores de riesgo compartidos.....</i>	7
5.2.1	No modificables.....	8
5.2.2	Modificables.....	9
5.3	<i>Rutas bioquímicas.....</i>	12
5.3.1	IR y IGFs.....	12
5.3.2	Obesidad, resistencia a la insulina y cáncer.....	14
5.4	<i>Tratamiento de DMT2 y su influencia en el cáncer.....</i>	15
5.4.1	Metformina.....	16
5.4.2	Otros fármacos.....	16
6	Conclusiones.....	17
7	Bibliografía.....	17

1. Resumen

Tanto la diabetes como el cáncer son enfermedades de una elevada prevalencia y mortalidad, existen evidencias epidemiológicas que demuestran la relación entre estas dos enfermedades teniendo los diabéticos un mayor riesgo de padecer cáncer. Esta relación es difícil demostrarla de forma directa, pero la asociación, es clara teniendo en cuenta los factores de riesgo que comparten ambas enfermedades y las rutas biológicas que las conectan y que están siendo estudiadas actualmente. Son de gran importancia la obesidad y las rutas que activan IGF1 y la insulina en estado de hiperinsulinemia que pueden llevar al desarrollo de cáncer.

El tratamiento usado en la DMT2 es un punto también importante ya que puede afectar a la relación entre ambas enfermedades de forma que aumente este riesgo de cáncer o no, como es el caso de la metformina cuyos efectos a nivel endocrino disminuyendo los niveles de insulina y a nivel molecular activando la vía AMPK están siendo estudiados como posible antitumoral, ejerciendo un efecto protector frente al cáncer.

Abstract:

Both diabetes and cancer are diseases of high prevalence and mortality, there are epidemiological evidences that show the relationship between these two diseases, with diabetics having an increased risk of cancer. This relationship is difficult to demonstrate directly, but the association is clear taking into account the risk factors shared by both diseases and the biological routes that connect them and that are currently being studied. Obesity and routes that activate IGF1 and insulin in a state of hyperinsulinemia that can lead to the development of cancer are of great importance.

The treatment used in T2DM is also an important point since it can affect the relationship between both diseases in order to increase this risk of cancer or not, as is the case of metformin whose effects at the endocrine level decreasing insulin levels and Molecular level activating the AMPK pathway are being studied as a possible antitumor, exerting a protective effect against cancer.

2. Introducción:

2.1. Diabetes MT2:

La diabetes es una enfermedad crónica progresiva que se produce como consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa de insulina, produciendo graves alteraciones en el metabolismo no solo de los hidratos de carbono sino también de los lípidos y proteínas. Por lo tanto, esta falta total o parcial de insulina tendrá como consecuencia una desregulación de la glucemia dando lugar a hiperglucemia ya que es la insulina la hormona encargada de producir el efecto hipoglucemiante.

Se distinguen distintos tipos de diabetes:

Diabetes mellitus tipo 1: esta es una enfermedad autoinmune que suele debutar en edades tempranas, en niños, y que se caracteriza por una falta de secreción total o parcial de insulina por las células beta pancreáticas que son destruidas por el propio organismo en una reacción

autoinmune. Normalmente la DMT1 aparece de forma súbita en niños, pudiendo aparecer a veces a los 20 años manifestando los primeros síntomas debido a una progresión más lenta.

Existen las llamadas diabetes monogénicas de tipo MODY que son hereditarias.

La diabetes mellitus gestacional, que aparece durante el embarazo pero que tras el parto desaparecen los síntomas normalmente, aunque hay casos en los que la diabetes puede permanecer tras el embarazo.

Y finalmente la DMT2, esta es la diabetes de mayor prevalencia mundial, según el estudio PRISMA de 2017 en España la prevalencia de DMT2 diagnosticada fue de 11,1% y para prediabetes del 16,2% (1). Según la OMS a nivel mundial la prevalencia es de 8,5% y se ha duplicado en los últimos años con 422 millones de diabéticos en 2014 y provocando 11,5 millones de muertes en 2012 y por consiguiente siendo una enfermedad de carácter prioritario para la intervención. (2)

La DMT2 es una enfermedad que solía aparecer en edades avanzadas a partir de los 40 o 50 años, sin embargo, actualmente están apareciendo cada vez más casos de DMT2 entre adolescentes y niños, esto es debido al aumento de la obesidad y sobrepeso en la infancia.

Se caracteriza por la llamada resistencia a la insulina, es decir, la insulina liberada por las células beta pancreáticas no es capaz de actuar sobre sus tejidos diana, este concepto fue planteado por Reaven en 1988. Las causas de esta resistencia a la insulina no están bien establecidas, está claro que hay un componente genético y otro ambiental relacionado con la obesidad y falta de ejercicio físico. El gen más importante implicado en la aparición de esta resistencia a la insulina es el del receptor de la insulina, sin embargo, la DMT2 es una enfermedad poligénica y no monogénica, interviniendo otras mutaciones en el proceso. Se ha estudiado además la importancia del adipocito en el proceso de resistencia a la insulina ya que este va a producir diversas hormonas que van a modificar la sensibilidad de la célula a la insulina: TNFalfa, leptina, PPARgamma, resistinas y adiponectina. Los obesos tanto diabéticos como no diabéticos padecen hiperinsulinemia, la mayoría de obesos terminan siendo diabéticos y en estas personas la expansión de células beta es mucho mayor debido a la severa resistencia a la insulina de estos pacientes. (3) La exposición crónica de las células β a la hiperglucemia y otras anomalías metabólicas provocadas por la obesidad induce efectos perjudiciales en las células β que se manifiestan con una pérdida progresiva de estas, deterioro de la función y posiblemente desdiferenciación.

Hay que aclarar el hecho de que la resistencia a insulina no desencadena necesariamente DMT2, pero para que haya DMT2 es necesaria esta resistencia a la insulina.

Lo que ocurre en el estadio de prediabetes es que los tejidos insulino dependientes van a inducir un mecanismo de compensación haciendo que la secreción de insulina se incremente en el páncreas mediante una hiperplasia e hipertrofia de este, dándose lugar a una hiperinsulinemia. Por tanto, el páncreas funciona correctamente pero secundariamente se podrá dar lugar a un fallo en la compensación y por tanto del funcionamiento del páncreas (4) manifestándose la intolerancia a la glucosa.

Este fallo de las células beta será debido a un fallo en la autofagia y mitofagia (que se encargan del control del estrés oxidativo celular) debido a condiciones glucolipotóxicas y aminoacidotóxicas (3).

En este caso el tratamiento para la DMT2 no esta tan claro, ya que no suelen necesitar un tratamiento con insulina, aunque en algunos casos el efecto glucotóxico puede ser elevado y se puede recomendar el uso de esta. Inicialmente el tratamiento a seguir es con metformina que inhibe la glucogénesis hepática, esta se puede combinar con fármacos que incrementen la secreción de insulina como GLP1, sulfonilureas y metglinida.

2.2 Cáncer:

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En 2012 se registraron alrededor de 14 millones de nuevos casos. Se prevé que el número de nuevos casos aumente aproximadamente en un 70% en los próximos 20 años.

Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se debe a los cinco principales factores de riesgo conductuales y dietéticos: índice de masa corporal elevado, ingesta reducida de frutas y verduras, falta de actividad física, consumo de tabaco y consumo de alcohol. El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 22% de las muertes por cáncer.

La detección de cáncer en una fase avanzada y la falta de diagnóstico y tratamiento son problemas frecuentes. (5)

Cáncer es un término genérico que designa muchas enfermedades distintas ya que casi todos los tejidos humanos son capaces de transformarse en malignos. Se trata de la multiplicación anormal de células, es de base celular, pero tiene efectos a nivel tisular por eso se habla de cáncer de mama, pulmón, colorectal...

Hay diferentes tipos de tumores, nos centraremos en los tumores sólidos (carcinomas, sarcomas y linfomas) que pueden ser malignos o benignos y son poligénicos, donde los de mayor prevalencia son: pulmón, mama y colorectal.

-Carcinoma: Son los más comunes, se forman en las células epiteliales que recubren las superficies internas y externas del cuerpo. Pueden ser dependiendo de la célula epitelial en la que se formen, adenocarcinomas, carcinoma de células basales, de células de transición o de células escamosas.

-Sarcoma: Son los que se forman en tejidos blandos y huesos, músculos, tejido adiposo, vasos sanguíneos.

-Linfoma: En este caso el cáncer comienza en los linfocitos pudiéndose acumular en ganglios o vasos linfáticos.

Será el carcinoma el que se produzca en los tejidos epiteliales y por tanto el que nos interesa en relación con la diabetes, estando los receptores de insulina en estos.

A la progresión del cáncer se le denomina carcinogénesis, en un primer momento se produce una hiperplasia con un aumento en el número de células. A continuación, este proceso se descontrola apareciendo un foco tumoral, es decir una displasia. El siguiente paso sería la formación del carcinoma in situ, un tumor maligno localizado. En el momento en el que este se expanda a tejidos adyacentes se produce la llamada metástasis que es la responsable de la mayor parte de las muertes por cáncer (5).

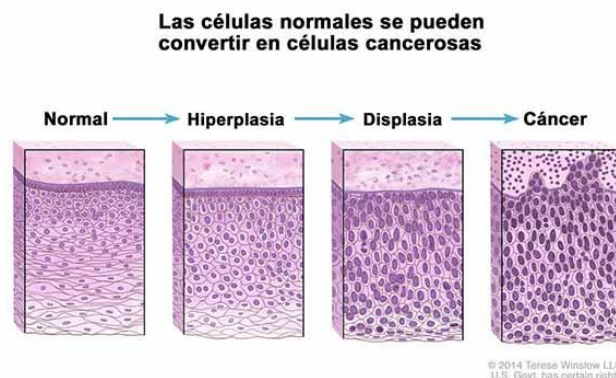


Figura1.Desarrollo de cáncer (5)

Las causas del cáncer son una serie de cambios genéticos que en algunos casos pueden ser hereditarios y que pueden ser debidos a exposiciones ambientales o factores que favorezcan la aparición de este proceso como son por ejemplo el humo del tabaco o la radiación. Además, su

aparición está estrechamente ligada con la edad ya que a mayor edad mayor acumulación de estos factores desencadenantes.

Van a intervenir una serie de genes, aunque no todos son patológicos, hay algunos que solo producen una mayor susceptibilidad a la enfermedad, estos serán los principales:

-Los protooncogenes que regulan positivamente el ciclo celular, pueden verse alterados y activados permanentemente pasando a llamarse oncogenes.

-Los genes supresores de tumores que regulan negativamente el ciclo celular y por tanto se verían disminuida su función.

-Los genes reparadores del ADN y todos los procesos que favorezcan la angiogénesis. (6)

3 Objetivos:

La Diabetes Mellitus está asociada a una gran mortalidad y morbilidad, siendo la octava causa de mortalidad en los países desarrollados mientras que el cáncer colorectal y de mama son a su vez la séptima y décima causa de muerte respectivamente. Se han establecido relaciones entre la DMT2 y el cáncer en varios meta-análisis usando estudios observacionales además de la evidencia epidemiológica que indica un aumento en pacientes diabéticos del riesgo de cáncer ya que el 20% de diabéticos desarrolla algún tipo de cáncer. Principalmente será la DMT2 la que esté asociada a este aumento en el riesgo de cáncer de hígado, páncreas, endometrio, mama, colorectal y vejiga (7,8).

A su vez, en estudios observacionales se asoció una modulación del riesgo de cáncer por el tratamiento de la DMT2.

Es incierto si la relación entre cáncer y DMT2 es directa, si es a través de marcadores biológicos o rutas bioquímicas o si por el contrario la asociación es debida a factores de riesgo que tienen en común estas dos patologías.

En este trabajo tenemos como objetivo abordar estas posibilidades de relación entre la DMT2 y el cáncer y, por tanto, siendo interesantes, las posibles terapias o intervención del tratamiento diabético en el cáncer, respondiendo a cada uno de los siguientes puntos:

1. ¿Es directa la relación entre cáncer y DMT2?
2. Factores de riesgo convergentes en ambas patologías.
3. Posible conexión biológica en las rutas bioquímicas.
4. Beneficios y riesgos del tratamiento de la diabetes en relación al cáncer.

4 Material y Métodos:

Este trabajo ha sido realizado mediante la búsqueda sistemática y selección de publicaciones y artículos científicos, tanto en inglés como en español, en las bases de datos de Pubmed, Medline y Elsevier. Los descriptores utilizados en estas fueron: “Diabetes mellitus tipo 2”, “cáncer”, “factores de riesgo”, “ruta mTor”, “Metformina”, “factores de riesgo de cáncer y diabetes”. Han sido seleccionados aquellos artículos que hacen referencia en concreto a la DMT2.

5 Resultados y discusión

5.1 Relación directa

Tanto la diabetes como el cáncer son enfermedades de una alta prevalencia, mortalidad y morbilidad. Diferentes estudios intentan relacionar diabéticos con la aparición en estos de distintos tipos de cáncer de forma frecuente. Sin embargo, es difícil encontrar una relación

directa debido a los diferentes factores que se deben tener en cuenta como son la obesidad, la edad y la duración de la diabetes, siendo este último un problema ya que el cáncer aumenta con la edad y a su vez aumenta por tanto la duración de la diabetes influyendo además el tratamiento que es normalmente necesario. Todo esto puede confundir la asociación entre diabetes y cáncer. (8)

En el estudio *The Association of Diabetes Mellitus and Cancer Risk with Focus on Possible Determinants - A Systematic Review and a Meta-Analysis* (8) se consultan diversos estudios observacionales (casos y controles o cohortes) donde se comparó la incidencia, prevalencia o la probabilidad de tener cáncer entre pacientes con DMT2 y pacientes no diabéticos, pudiendo llegar a la conclusión de que los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de sufrir algunos tipos de cáncer, aunque esta relación no puede confirmarse que sea directa, sí que se obtienen los diferentes riesgos relativos para cada cáncer.

Es importante el hecho de que la mayoría de estudios recogidos hablan sobre diabetes tipo 2 y en el consenso de 2010 (7) es este tipo de diabetes el que se relaciona con el aumento de riesgo de algunos tipos de cáncer.

Los resultados recogidos de los diferentes meta-análisis y agrupados (Tabla 1) según su riesgo relativo y el tipo de cáncer nos muestran como el resultado es significativo en la mayoría de los casos, tanto en el cáncer de vesícula biliar, colon, colorrectal, riñón, pulmón, páncreas, estómago como el de tiroides, habiendo por tanto en los pacientes diabéticos un riesgo significativamente mayor en el desarrollo de estos tipos de cáncer. En el caso de las pacientes diabéticas se observa un aumento del riesgo significativo para cáncer de mama, ovario, endometrio y de cérvix (8).

Tabla 1. Riesgos significativos para la relación cáncer y DMT2 (8).

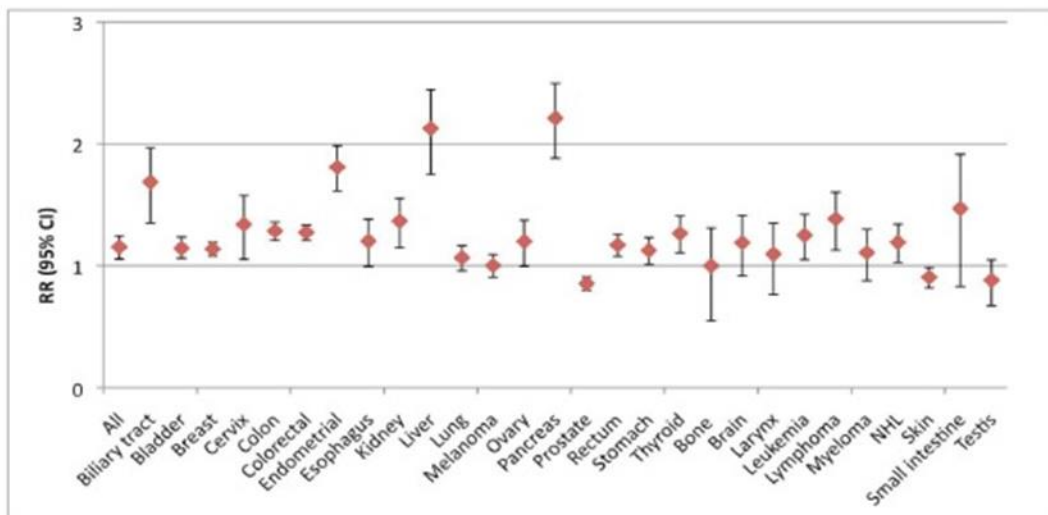
<i>Tipo de cáncer</i>	RR(95% IC)	Test heterogeneidad	Significativo
<i>Hígado</i>	2,3(1,81-2,50)	P<0,001	si
<i>Páncreas*</i>	2,21(1,93-2,54)	P<0,001	si
<i>Endometrio</i>	1,81(1,63-2,01)	P<0,001	si
<i>Mama</i>	1,14(1,08-1,19)	P<0,001	si
<i>Colorectal</i>	1,27(1,21-1,34)	P<0,001	si

Los que destacan en riesgo por encima de los demás son el cáncer colorrectal, de hígado, de páncreas, de intestino delgado, mama y endometrio.

El caso del cáncer de páncreas* es uno especial ya que se desconoce exactamente si es la diabetes un factor de riesgo para desarrollarse el cáncer o si por el contrario es el cáncer el que produce la diabetes.

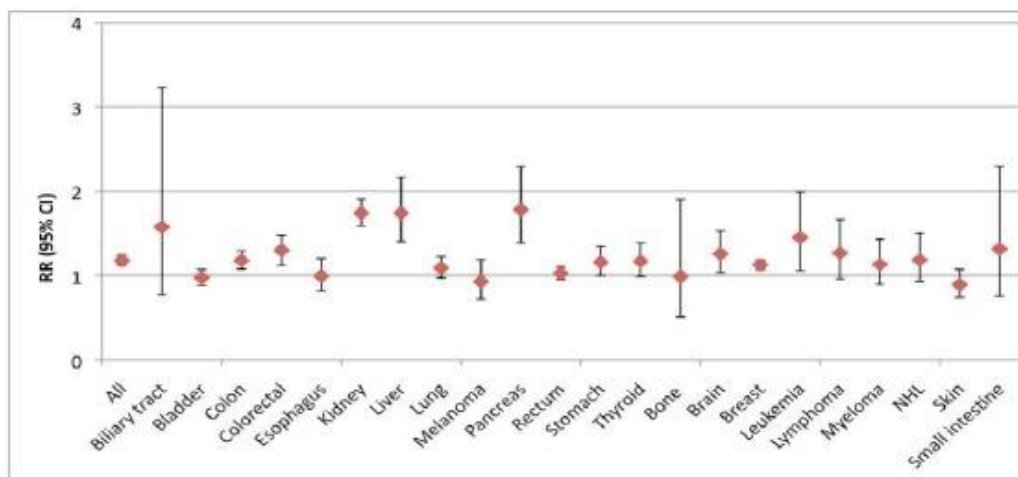
Sin embargo, no se observa un riesgo significativo en pacientes diabéticos para el desarrollo de cáncer de huesos, próstata y melanoma (8).

Tabla 2. Los resultados de riesgo relativo agrupados de todos los análisis para cada tipo de cáncer (comparados con los de pacientes no diabéticos) (8).



Non Hodgkin lymphoma (NHL), Nervous system (Brain), RR (risk ratio)

Tabla 3. Riesgos relativos en mujeres diabéticas.(8)



Non Hodgkin lymphoma (NHL), Nervous system (Brain), RR (Risk ratio)

Se demuestra así lo recogido en otros estudios, el aumento del riesgo de cáncer en pacientes diabéticos sin intervenir en este el IMC, sin embargo, no es posible determinar si los resultados se verían alterados por factores como HbA1c o la duración de la diabetes diagnosticada ya que estos no se encuentran en la mayoría de estudios y tampoco se aclara que la relación del aumento de riesgo de cáncer sea por la diabetes per se, no excluye que sea por otros factores como el tratamiento.

5.2 Factores de riesgo compartidos

Como vemos por tanto, no se aclara que la relación sea directa, por lo que es necesario estudiar otros puntos de vista como es el hecho de la existencia de una serie de factores comunes a ambas patologías:

5.2.1 No modificables:

-Edad: En la mayoría de los casos la aparición de cáncer incrementa con la edad salvo en algunas excepciones en las que el cáncer aparece en la niñez. El 78% de los diagnosticados de cáncer tienen alrededor de 55 años.

En el caso de la diabetes también se incrementa con la edad habiendo un 23,8% de diabéticos con una edad al rededor de 60 años. Sin embargo la DMT2 en concreto está apareciendo más en niños y adolescentes como consecuencia de la obesidad creciente en países desarrollados (7). La prevalencia de la DMT2 está viéndose aumentada en países de ingresos medio bajos en las últimas décadas, según la OMS en 2012 la prevalencia de DMT2 en adolescentes de 18 años era de un 9%. Lo que conlleva a una mayor carga de la enfermedad a una edad más temprana (7).

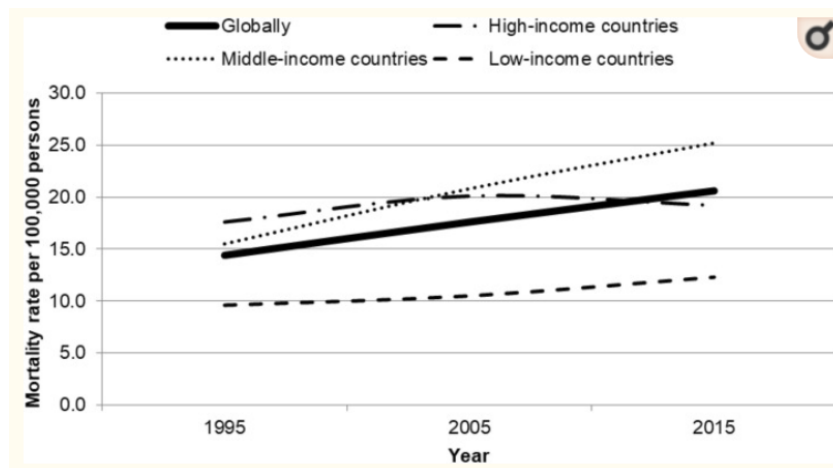
-Sexo: En 2017 en España de los 228.500 nuevos casos diagnosticados de cáncer un 60% fue en hombres y un 40% en mujeres. A pesar de haber algunos tipos de cánceres específicos por sexo como es el de mama o de próstata, la incidencia de cáncer es mayor en hombres que en mujeres (7,9).

En un estudio realizado entre 193 países desde 1995 hasta 2015, se observó un aumento en la mortalidad relacionada con la DMT2 para ambos sexos; las mujeres tendían a tener tasas de mortalidad más altas por cada 100,000 personas en comparación con sus pares varones en todos los niveles de ingresos del país (Tab4 y Tab5) (10).

Tabla 4. Tasa de mortalidad por cada 100000 personas (10).

<i>Mortality rate per 100000 persons</i>	1995		2005		2015	
	M	F	M	F	M	F
<i>Globally</i>	12,9	15,9	16,2	19,1	20,1	21,1
<i>High-income countries</i>	15,0	18,9	18,6	21,2	18,7	19,6
<i>Middle-income countries</i>	13,4	18,0	18,8	21,5	23,5	25,8
<i>Low-income countries</i>	9,8	10,0	10,3	10,9	11,9	12,7

Tabla 5. Diferencias de morbilidad y mortalidad por cada 100,000 personas entre los años 1995 y 2015 (10).



Por tanto se deduce de las estadísticas que la mujer tiene un mayor riesgo de DMT2 en comparación con los hombres aunque contradictoriamente se ha estudiado que la grasa distribuida en el abdomen está directamente relacionada con la resistencia a la insulina que es fundamental para la aparición de DMT2 y esta grasa abdominal se encuentra más en hombres que en mujeres. Por tanto estas diferencias entre sexos se atribuyen a factores sociales, socioeconómicos y culturales, además de las claras diferencias biológicas (10).

-Raza: Hay evidencias que sugieren diferencias genéticas en algunos tipos de cáncer como el de próstata, colorectal y de mama. Las mujeres afroamericanas tienen una mayor probabilidad de cáncer de mama que las hispanas, y pasa igual en el cáncer de próstata en los hombres.

Las mujeres hispanas, indígenas y nativas de Alaska tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que mujeres de otros grupos raciales, por otro lado, tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de pulmón es mayor en afroamericanos que en otros grupos raciales (11).

En el caso de DMT2 es más común en afroamericanos, latinos/hispanos, indígenas americanos, estadounidenses de origen asiático, nativos de Hawái y otros isleños del Pacífico (12).

5.2.2 Modificables:

-IMC : La distribución de la grasa corporal es un factor clave en la relación entre DMT2 y un IMC elevado. Los IMC elevados están asociados a unos hábitos de vida poco saludables ya sea en cuanto al control de la alimentación como en cuanto a la realización de ejercicio físico. El IMC es uno de los principales factores de riesgo que se ha visto más aumentado en los últimos años (1995-2015), un estudio reciente (13) recomendó el uso de la relación cintura-altura como medida antropométrica en lugar del IMC ya que sería en concreto la grasa abdominal la que está relacionada con la aparición de resistencia a la insulina y por tanto la medida del IMC no sería un buen predictor de la mortalidad aunque es el que usamos.

Una gran cantidad de estudios hablan sobre la importancia del control del peso y de hábitos de vida saludables para evitar comorbilidades y morbilidad en pacientes

supervivientes a un cáncer, como es el caso de un taller realizado en 2011 por el Foro Nacional de Políticas contra el Cáncer (NCPF, por sus siglas en inglés) de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina en el que se habla del papel de la obesidad en el control de los supervivientes al cáncer y las posibles recidivas (14).

Pero no solamente después del cáncer esto es importante ya que se estima que la obesidad contribuye hasta en un 20% de las muertes relacionadas con el cáncer, aumentando su incidencia y desarrollo tumoral. Los mecanismos subyacentes entre la obesidad y el cáncer son poco conocidos, sin embargo se intuye que es debido a la inflamación que se produce en el tejido adiposo que interrumpe la homeostasis fisiológica. En un análisis de más de 1000 estudios epidemiológicos se concluyó que el aumento de grasa corporal estaba relacionado con hasta 13 tipos de cáncer, además de ser considerada un mal pronóstico (15).

Aunque el exceso de grasa corporal puede aumentar el riesgo de cáncer, probablemente afecta otros procesos biológicos que podrían suprimir la progresión de algunas neoplasias malignas (por ejemplo, la función inmune y la selección clonal). Definir las bases de la paradoja de la obesidad es un área activa de la investigación en curso (15).

Para poder entender la relación entre cáncer y obesidad, que incluye relación con la aparición de DM2, debemos conocer que existen dos tipos de tejido adiposo, WAT (tejido adiposo blanco) y BAT (tejido adiposo marrón). El blanco se encarga del almacenamiento de energía y el marrón de la quema de grasa, será el blanco, el que se relaciona con la aparición de cáncer. Las células tumorales se van a ver afectadas por el microentorno del tejido adiposo de manera que cuando hay obesidad la elastasa escinde el sustrato del IRS1, lo que lleva a una resistencia a la insulina y a un aumento de la insulina circulante favoreciendo la ruta PI3K dentro de las células tumorales, favoreciendo la proliferación (mTOR). Además esta resistencia a la insulina podrá desencadenar diabetes tipo 2 si es que aun no ha sido desencadenada. Por otro lado los mastocitos van a poder producir proteasas que promueven también la proliferación celular y resistencia a terapias citotóxicas.

Las células estromales adiposas promueven la remodelación de la matriz extracelular y favorecen la angiogénesis tumoral a través del factor de crecimiento endotelial (VEGF) pero esta angiogénesis provoca vasos disfuncionales de manera que se da lugar a la respuesta inmune innata (macrófagos y células dendríticas) favoreciendo la progresión tumoral (15).

Todo este entorno creado como consecuencia de la obesidad en el tejido adiposo hace que se cree un ambiente perfecto para el desarrollo tumoral.

Por tanto los cambios metabólicos e inflamatorios derivados del estado de obesidad dan lugar a la creación de un ambiente propicio para el tumor. Como decíamos antes el IMC no es una medida muy adecuada de esta relación, por lo que se debería profundizar en el estudio de formas para la identificación de aquellos pacientes que son “no metabólicamente sanos”.

-Dieta : La mayoría de estudios indica que el consumo de ciertos alimentos como son las carnes rojas, el aceite de palma, barbacoas y carnes procesadas está asociado a un aumento en el riesgo de tipos de cáncer como el colorectal, mientras que dietas ricas en vegetales, fruta y fibra bajarían el nivel de riesgo de padecer algunos tipos de cáncer. Además estas dietas ricas en vegetales y fibra y bajas en carbohidratos y azúcares aumentarían la sensibilidad a insulina y disminuirían el riesgo de diabetes tipo 2, incluso

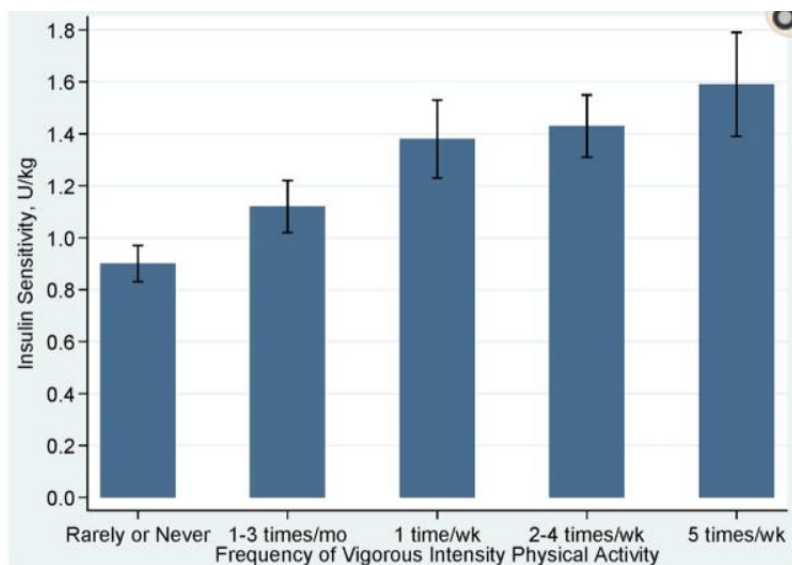
están asociadas como es lógico, a una pérdida de peso o al control del IMC y de los niveles de glucemia. Sin embargo no esta clara la relación ya que la mayoría de estudios habla de dietas bajas en grasa y poco calóricas, de todas formas en la medida en la que la dieta interviene en el control del IMC, se recomienda un mayor consumo de estos alimentos (7,10).

-Actividad física: Hay evidencias epidemiologias suficientes que concluyen en el hecho de que aquellos que realizan actividad fisica evitando así obesidad y regulando su dieta tienen un menor riesgo de sufrir gran cantidad de tipos de cáncer en comparación con aquellos que no realizan actividad física similar. También hay estudios que indican que el ejercicio fisico no solo antes de padecer la enfermedad sino durante el tratamiento en algunos casos y tras el tratamiento es beneficioso para el control del proceso. En el caso de la DMT2 la práctica de actividad física reduce la sensibilidad a la insulina mejorando el pronóstico de la enfermedad y disminuyendo el riesgo de las posibles complicaciones (Tabla 6) (16).

Todo esto entendiendo como actividad física el movimiento del músculo esquelético y pudiendo ser clasificada según su intensidad. Para determinarla se suelen hacer cuestionarios al individuo.

Hay diferentes teorías para esta relación en cuanto a la prevención del cáncer mediante la actividad física, una de ellas es la teoría mecanicista.

Tabla 6. Sensibilidad a la insulina en relacion con la frecuencia de actividad fisica (16).



-Tabaco: Se estima que hasta un 70% de los casos de cáncer de pulmón, traquea y bronquios es consecuencia del tabaco. Además de intervenir en otros tipos de cáncer como riñón, páncreas o leucemia. El tabaco está relacionado con otra gran cantidad de patologías como son riesgos cardiovasculares, retinopatía y otras complicaciones de la diabetes que pueden empeorar el pronóstico o el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes fumadores ya que la nicotina aumenta los niveles de colesterol y glucosa favoreciendo el descontrol de la enfermedad. Los pacientes diabéticos fumadores tienen 3 veces mayor riesgo de muerte por un accidente vascular que los pacientes diabéticos no fumadores (7).

A nivel popular el tabaco es asociado a la producción de cánceres como el de pulmón y a enfermedades vasculares y cardíacas, sin embargo no es del todo conocido su efecto sobre pacientes diabéticos, habiendo incluso creencias de que puede ayudar a controlar el peso (17).

Los fumadores experimentan un aumento de la resistencia a la insulina como consecuencia de la nicotina y otras sustancias que lleva el tabaco, por lo que en pacientes con DM2 fumadores será la nicotina la que favorezca la aparición del síndrome metabólico y el descontrol de la enfermedad. (El síndrome metabólico es la asociación de al menos una de los siguientes estados: DM2, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa junto con al menos dos de los siguientes HTA, obesidad, hipertrigliceridemia y bajo HDL. La obesidad por tanto sería un ejemplo de síndrome metabólico).

La nicotina inhalada llega al cerebro en cuestión de segundos, allí actúa sobre receptores anticolinérgicos nicotínicos favoreciendo la liberación de dopamina (placer), noradrenalina y adrenalina. Serán estas catecolaminas las que alteren las vías de producción y actuación de la insulina. Los pacientes con DM2 están expuestos a un mayor estrés oxidativo, a una alteración de células endoteliales y a un aumento de lípidos en sangre de manera que el tabaco agrava estos escenarios favoreciendo la aparición de síndrome metabólico, que es la asociación a la DM de obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa. Además en pacientes DM2 fumadores con HTA se agrava el riesgo de sufrir un accidente cardiovascular ya que se pierde la capacidad de vasodilatación de los vasos sanguíneos dependiente del endotelio (ateroesclerosis) (17).

Se ha demostrado que los fumadores crónicos sufren una alteración del hipotálamo relacionada con el aumento de peso y la obesidad favoreciéndose el acúmulo de grasa a nivel abdominal y por tanto como decíamos en el apartado de IMC a un aumento en el riesgo de desarrollo de resistencia a la insulina.

5.3 Rutas bioquímicas:

Las células cancerígenas requieren hormonas, nutrientes y factores de crecimiento, están influenciadas por el ambiente en el que se encuentran que influye en su crecimiento y propagación. Estas interacciones entre el estado metabólico de un individuo y las características de un tumor subyacen a las asociaciones entre diabetes tipo 2, obesidad y cáncer (18).

5.3.1 IR Y IGFs

Es importante el papel de IGF1R que se expresa en casi todas las células transformadas y normales. Estudios sugieren que el papel de IGF1 y IGF1R es imprescindible para el crecimiento y desarrollo celular pero se ha demostrado su sobreexpresión en células cancerosas, debido a esto es posible que las mutaciones en genes supresores de tumores que resultan de una desregulación de la insulina y del IGF1 conduzcan al desarrollo de cáncer. Se sabe que un gran número de tumores sobreexpresan IGF1R mediando los efectos mitogénicos, la principal fuente de IGF1 parece ser el hígado y está demostrado que la hiperinsulinemia produce un aumento de IGF1 por este (19).

En los últimos años se ha reconocido al RI como un regulador importante del papel IGF en el cáncer. El RI es una tirosina quinasa compuesta por dos subunidades α extracelulares y dos

beta transmembrana. Los principales tejidos diana de la insulina son el hígado, el tejido adiposo, el músculo esquelético y el cerebro, pero los IR son ubicuos.

Tanto IR como IGF1R derivan de un gen ancestral común muy conservado en vertebrados e invertebrados y muestran una homología del 45% al 65% en el sitio de unión al ligando y del 60% al 85% en los dominios de reclutamiento de tirosina quinasa y sustrato (20).

El IR tiene dos isoformas por el empalme alternativo del exon 11, IRB que es la isoforma madura y el IRA que es la isoforma fetal. El IRA se expresa predominantemente en los tejidos embrionarios y fetales, el sistema nervioso central (SNC), las células hematopoyéticas y las células cancerosas, mientras que el IRB se expresa principalmente en los principales tejidos diana de la insulina (20).

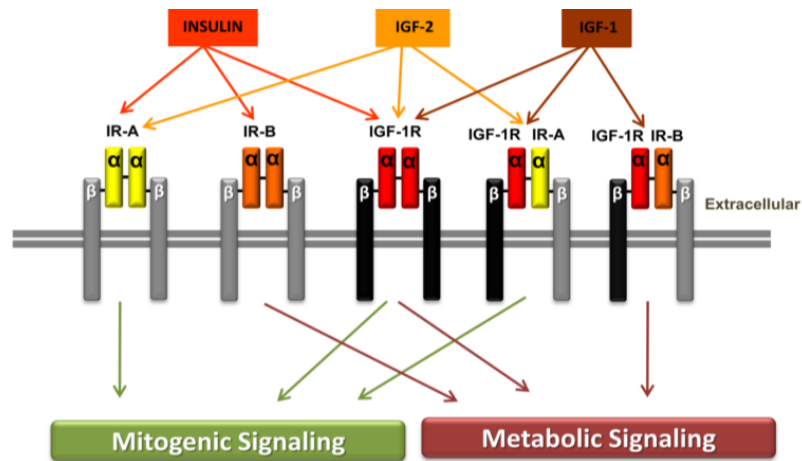


Figura 2. Receptores y sus ligandos (19).

Intervienen principalmente dos ligandos, la insulina y el IGF1/2, estos últimos fueron descritos en 1957 por Salmon y Daughaday son generados en el hígado y en los tejidos tumorales (21). A los IR podrán unirse la insulina y IGF1/2 y a los IGF1R/2 podrá unirse la insulina y sus correspondientes ligandos. Existiendo además la posibilidad de formación de receptores híbridos (RH). La afinidad de unión de los receptores híbridos para los tres ligandos no está bien establecida porque hay pocos estudios disponibles y han usado diferentes métodos (20). Una sobreexpresión de ambos en las células cancerígenas llevará a una sobreexpresión de HR regulando ambos la actividad del sistema IGF (21). Ambas isoformas están sobreexpresadas en diversos tipos de cáncer pero la relación IRB-IRA suele ser favorable hacia IRA. Esta sobreexpresión en tejidos cancerosos de IRA hace estos tejidos más sensibles a los efectos pleiotrópicos de la insulina, en condiciones clínicas de hiperinsulinemia (como son todos los obesos y diabéticos o pre-diabéticos). En estas situaciones de hiperinsulinemia lo que ocurre es que se agrava de forma directa, por la insulina, e indirecta el proceso mitogénico ya que la hiperinsulinemia va a disminuir los niveles de IGF1BP y por tanto conducirá a un aumento de los niveles de IGF1/2, teniendo el IGF1 una actividad antiapoptótica y mitogénica más fuerte que la insulina al unirse a sus receptores (7).

Lo que ocurre cuando se produce la unión a uno de sus ligandos es lo siguiente:

Se producirá la autofosforilación del receptor y la fosforilación de sustratos intracelulares como es el IRS1, este una vez fosforilado recluta el complejo Grb2/SOS que desencadena la ruta RAS/RAF/MEK/ERK. Esta es la vía que participa principalmente en el efecto mitogénico de la insulina y de los IGF1/2. Por otro lado IRS1 puede reclutar p85 conduciendo a la activación de PI3k y como consecuencia a la activación de la vía AKT y a la translocación de GLUT4.

Interviniendo a nivel metabólico a la captación de glucosa y glucógeno y en la síntesis de proteínas. Siendo responsable del efecto antiapoptótico de IGF1/2 (21).

Lo que ocurre es que se pone en marcha la vía mTorc1 por la activación del heterodímero TSC1-TSC2 que activa, mediante el paso de GDP-GTP, la Rheb y esta a su vez activará mTorc1 (proteína serinatreonina kinasa) que es la que se encarga de la proliferación celular y síntesis de proteínas. El heterodímero estará regulado por distintas vías, pi3k, MAPK, AKT, AMPK...

Estudios mediante ELISA específicos han indicado que el 80% de los cánceres de mama mostraron un contenido en IR más alto que el valor promedio encontrado en la mama normal. La inmuno tinción indicó que estos estaban expresados mayoritariamente en las células neoplásicas. Estudios de pronóstico indicaron que aquellos pacientes con niveles elevados de IR tenían una supervivencia 5 años menor que aquellos con niveles IR más bajos (22).

Aún no está totalmente definido el papel de las isoformas del IR en la biología del cáncer, este es un estudio difícil de realizar en parte por la falta de disponibilidad de anticuerpos capaces de distinguir las isoformas. Sin embargo conocer el papel de estas es clave para una mejor comprensión del cáncer.

5.3.2 Obesidad, resistencia a la insulina y cáncer: relación hormonal

En la obesidad se produce una mayor cantidad de FFA, triglicéridos, leptina y citoquinas proinflamatorias que hacen que se produzca una hiperinsulinemia y una resistencia a la insulina, es decir una pre-diabetes. El hígado es la principal fuente de IGF1 y su producción depende de la hormona GH. La hiperinsulinemia influye en los niveles de GH de manera que también influye sobre IGF1. Además estimula la aparición de GHR en el hígado y por tanto se verá aumentada la producción de IGF1 hepático (19). El tejido adiposo es un órgano muy importante encargado de la producción de citoquinas inflamatorias, adipocinas y enzimas que se encuentran desreguladas en DM2 y obesidad (18) :

A) Leptina:

La leptina es producida principalmente por el tejido adiposo blanco (WAT), esta media la sensación de saciedad a través del hipotálamo. Por tanto es de esperar que una deficiencia en leptina estuviese relacionada con un aumento de la masa adiposa, sin embargo en personas obesas lo que se observa es una llamada resistencia a la leptina y por tanto altos niveles de leptina en plasma. Estudios demuestran que la leptina favorece la resistencia a la insulina y la lipotoxicidad y liponeogénesis pudiendo estar relacionada por tanto con la proliferación celular en cánceres como el colorrectal y el de mama, a través de un aumento del VEGF (19).

Un estudio *in vitro* demostró que los niveles elevados de leptina producían un aumento de los niveles de estrógenos así como del receptor estrogénico y una sobreexpresión de factores angiogénicos induciendo el crecimiento de células malignas. La leptina podría intervenir en la expresión de proteínas pro y antiapoptóticas favoreciendo la progresión del cáncer de mama (23).

B) Adiponectina:

Los adipocitos también producirán adiponectina, esta es la encargada de regular la homeostasis y tiene un efecto antiinflamatorio estando aumentada en aquellas personas con normopeso y disminuida en obesos. Por lo que es inversa a la leptina, algunos estudios demostraron que esta disminución en adiponectina es debida en obesos a la situación de hipoxia del tejido adiposo y por TNF α .

Además la adiponectina sensibiliza a la insulina, estando por tanto disminuida también en diabéticos mediando sus efectos a través de los receptores adipo R1 y R2 (19).

Fue descubierto que por la activación de AMPK, la adiponectina suprime de forma indirecta mTor y por tanto la proliferación celular en cáncer colorectal (19). Por consiguiente los niveles bajos de adiponectina según gran cantidad de estudios, se correlacionan con un aumento en el riesgo, mortalidad y progresión de cáncer, sobretodo de cánceres digestivos como es el colorectal. La evidencia sugiere una relación inversa de la adiponectina con la malignidad sin embargo otros estudios dicen lo contrario, relacionándola con la progresión del cáncer en pacientes con infecciones víricas o inflamación crónica. Por ejemplo el cáncer de hígado es mayor en pacientes con hepatitis C crónica que se correlaciona con un aumento de los niveles de adiponectina.(24)

Los resultados de un estudio realizado en ratones a los cuales se les modificó la dieta y se les disminuyeron los niveles de adiponectina indican que esta supresión de adiponectina provoca una mayor proliferación de células colónicas favoreciendo el desarrollo de cáncer colorectal. Esto sugiere que hay una relación significativa entre obesidad, diabetes y cáncer con la adiponectina (25).

- C) Tanto la obesidad, la inflamación y la hipoxia están ligados al desarrollo de cáncer (19). En estos procesos el tejido adiposo está infiltrado por macrófagos y células T que conducen a un estado de inflamación crónica. El aumento de producción de las citoquinas inflamatorias está relacionado con el desarrollo tumoral y de metástasis (18).

IL6 y TNF α : Ambos promueven la angiogénesis. Se han encontrado valores elevados de IL6 en pacientes con elevado IMC y con resistencia a la insulina, sin embargo los niveles más altos encontrados fueron en pacientes con cáncer de mama.

En obesidad el TNF α está elevado, siendo producido por macrófagos y adipocitos, estando correlacionado positivamente con la resistencia a la insulina. TNF α es un proapoptótico que inhibe la apoptosis mediante la inhibición de la ruta mTor a través de MAPK, interviniendo además en la resistencia a la insulina ya que fosforila el IRS1 y el IRS2. Sin embargo el TNF α media la transcripción de una serie de proteínas involucradas en la inflamación, supervivencia celular y proliferación por activación de la ruta NF κ B y MAPK (19).

El NF κ B es un factor de transcripción presente en el citoplasma de forma continua para actuar rápido frente a una señal como puede ser la del TNF α . Este va a activar la expresión de genes que favorecen la proliferación celular e inhiben la apoptosis, por lo que algunos tumores presentan este factor desregulado, no siendo esto de extrañar (19).

5.4 Tratamiento de DM2 y su influencia en el cáncer

Un estricto control glucémico es esencial en la reducción del riesgo de las complicaciones asociadas a la diabetes, así lo demuestran los estudios *United Kingdom Prospective Diabetes (UKPDS)*, y el estudio *Japanese Kumamoto* en diabetes tipo 2.

El objetivo terapéutico será conseguir las concentraciones más bajas posibles de glucosa en sangre sin producir hipoglucemias ni otros efectos adversos. El planteamiento para el control de la diabetes tipo 2 será una estrategia escalonada, donde la clave es actuar sobre la resistencia a la insulina y la disfunción de las células beta pancreáticas.

En un primer momento el tratamiento se basa en el control dietético, la realización de ejercicio físico y disminución del peso. Esto a la larga no suele ser suficiente y se debe añadir una terapia farmacológica, utilizando primero antidiabéticos orales, uno solo o en combinación y terminando, en algunos casos, con la necesidad de insulinas artificiales (26).

Así mismo en los últimos años se han realizado avances en el tratamiento del cáncer, incorporándose las nuevas terapias biológicas o dirigidas que se caracterizan por actuar específicamente en una diana molecular importante implicada en los mecanismos de proliferación, apoptosis y supervivencia de las células tumorales.

Toda esta investigación ha permitido identificar una nueva diana terapéutica contra el cáncer, la vía de señalización de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1). Se han diseñado varias estrategias para bloquear esta vía, actuando o en el ligando o el dominio intracelular/extracelular o con fármacos antidiabéticos capaces de disminuir los niveles de ligandos y activar la vía AMPK que bloquea la vía mTor (21).

5.4.1 Metformina:

Estudios recientes de población han indicado que el uso de metformina puede estar asociado a una disminución de la incidencia y mejora de pronóstico de diferentes cánceres.

La metformina es una bigüanida utilizada en el tratamiento de primera línea de la DM2 y es conocida como un sensibilizador de insulina ya que disminuye los niveles de insulina en circulación y lleva a una mejora de la resistencia a insulina favoreciendo la captación de glucosa. Sin embargo, tiene otro mecanismo de acción ya que la metformina inhibe la producción de glucosa por parte del hígado inhibiendo la gluconeogénesis mediante la activación de la vía AMPK por un mecanismo dependiente de LKB1 (supresor tumoral).

Así pues, la metformina puede estar actuando frente al cáncer desde un punto de vista endocrino disminuyendo la cantidad de insulina disponible en plasma, y desde un punto de vista molecular mediante la vía AMPK-LKB1 inhibiendo la cascada de la mTOR relacionada con la síntesis proteica, biogénesis de ribosomas, transcripción y organización actínica (21).

Debido a que la metformina es hidrófila no puede difundir de forma pasiva, por lo que entra en la célula a través del transportador de cationes orgánicos OTC, en concreto OTC1 se ha demostrado como esencial para el mecanismo de esta. Una de las rutas propuestas sería la acumulación de fármaco en la mitocondria inhibiendo el complejo 1 mitocondrial lo que lleva a una disminución de ATP y un aumento de AMP. Este aumento de AMP lleva a la activación de la ruta AMPK que inhibe la gluconeogénesis evitando la formación del complejo CREB-CBP-CRT2 y por tanto la expresión de los genes que intervienen en la gluconeogénesis además de los que intervienen en la lipogénesis (27, 28).

Esta activación de AMPK llevará a una inhibición de la rapamicina y en consecuencia de la ruta mTor1 y por tanto de la síntesis proteica, transcripción y organización actínica.

La mayoría de estudios *in vitro* y en modelos animales que demuestran los efectos antineoplásicos de la metformina han sido a dosis de esta que son sustancialmente mayores que las del tratamiento habitual en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por tanto no está claro el hecho de que la metformina actúe directamente sobre el tumor (29).

5.4.2 Otros fármacos empleados en el tratamiento de DM2 han sido o están siendo estudiados:

En el caso de las TZD su papel en el tratamiento o reducción de riesgo de cáncer es incierto, habiendo algunos estudios que aseguran una disminución en el riesgo de cáncer de colon y mama, en concreto sería la rosiglitazona. Sin embargo del uso de las sulfonilureas no se ha encontrado alteración del riesgo tumoral en estudios preclínicos (29).

Por otro lado estudios in vitro han suscitado preocupación sobre el posible aumento en el riesgo de cáncer por el uso de análogos a la insulina, en concreto la glargina (análogo a la insulina de acción larga; Lantus) por su afinidad al IGF1-R, aunque actualmente no hay evidencia de que esto sea así.

Se ha encontrado que algunos agentes antineoplásicos podrían estar detrás de alteraciones metabólicas, por otro lado no es clara la relación de estos con la mortalidad o peor progresión del cáncer. Por tanto es necesaria una mayor profundización e investigación de las terapias tanto antineoplásicas como para la DMT2 en cuanto a su estrecha relación observada (29).

6. Conclusión

La existencia de relación entre la diabetes y el cáncer es clara, según estudios epidemiológicos, además de compartir ambas una elevada prevalencia, comparten una serie de factores de riesgo comunes y la aparición de nuevas rutas biológicas que las conectan lo confirma. Debido a las limitaciones de los estudios llevados a cabo ya sea por el largo periodo de seguimiento o por la existencia de factores que pueden influir en la relación, la explicación fisiopatológica es incompleta. Por tanto, la asociación directa no está bien definida, los factores y las rutas biológicas que comparten por el contrario sí que nos indican evidencias suficientes. Es clave uno de estos factores comunes, la obesidad, ya que esta es una enfermedad inflamatoria que producirá un aumento de citoquinas proinflamatorias que van a favorecer la formación tumoral así como el desarrollo de una resistencia a insulina que puede acabar en una DMT2. En cuanto a las rutas biológicas es clave el papel del IGF1 y del RI ya que se ven aumentadas tanto la insulina como el IGF1 y sus receptores en ambas enfermedades. Todo esto sumado a los datos epidemiológicos que indican un aumento del riesgo de cáncer en pacientes diabéticos.

El tratamiento es uno de los factores que influye en la relación y además es un punto interesante de estudio ya que fármacos hipoglucemiantes se han empezado a ver como protectores frente al cáncer sugiriendo nuevas dianas terapéuticas de interés.

7. Bibliografía

1. Franch-Nadal J, Mediavilla-Bravo J, Mata-Cases M, Mauricio D, Asensio D, Sarroca J. Prevalencia y control de la diabetes mellitus tipo 2 entre los médicos de Atención Primaria de España. Estudio PRISMA. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* (2017) 64(5):265-71.
2. OMS Informe mundial sobre la diabetes (2016).
3. Alejandro EU, Gregg B, Blandino-Rosano M, Cras-Méneur C, Bernal-Mizrachi E. Natural history of β -cell adaptation and failure in type 2 diabetes. *Mol Aspects Med.* (2015) 42:19-41.
4. Malacara, JM. El enigma de las causas de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Acta Universitaria [Internet]* (2003). Volumen 13 numero 1: 5-17.
5. OMS | Cáncer [Internet]. WHO. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
6. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. National Cancer Institute. 1980 [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
7. 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.

8. Starup-Linde J, Karlstad Ø, Eriksen SA, Vestergaard P, Bronsveld HK, de Vries F, et al. CARING (Cancer Risk and INSulin analogues): The Association of Diabetes Mellitus and Cancer Risk with Focus on Possible Determinants - A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Curr Drug Saf*. noviembre de 2013;8(5):296-332.
9. Centro Clínico Oncológico | Epidemiología del Cáncer [Internet]. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://oncologiahuelva.com/epidemiologia-factores-de-riesgo/>
10. Elling D, Surkan PJ, Enayati S, El-Khatib Z. Sex differences and risk factors for diabetes mellitus - an international study from 193 countries. *Globalization and Health* [Internet]. diciembre de 2018 [citado 2 de mayo de 2019];14(1). Disponible en: <https://globalizationandhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12992-018-0437-7>
11. Desigualdades por cáncer [Internet]. National Cancer Institute. 2016 [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/desigualdades>
12. Lo básico sobre la diabetes tipo 2 [Internet]. American Diabetes Association. [citado 2 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.diabetes.org/es/informacion-basica-de-la-diabetes/diabetes-tipo-2/lo-basico-sobre-la-diabetes-tipo2.html>
13. Aguirre P. F, Coca A, Aguirre MF, Celis G. Waist-to-height ratio and sedentary lifestyle as predictors of metabolic syndrome in children in Ecuador. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. julio de 2018;35(3):101-9.
14. Demark-Wahnefried W, Schmitz KH, Alfano CM, Bail JR, Goodwin PJ, Thomson CA, et al. Weight Management and Physical Activity throughout the Cancer Care Continuum. *CA Cancer J Clin*. enero de 2018;68(1):64-89.
15. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. marzo de 2019;15(3):139-54.
16. Brown JC, Winters-Stone K, Lee A, Schmitz KH. Cancer, Physical Activity, and Exercise. *Compr Physiol*. octubre de 2012;2(4):2775-809.
17. Fabián MG, Cobo C. *Tabaquismo y diabetes*. *Rev inst nal enf resp mex*. Vol 20. Número 2. Abril-junio 2007. 149-158
18. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. julio de 2015;95(3):727-48.
19. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the Metabolic Syndrome and Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2011; 7(7):1003-1015.
20. Vella V, Milluzzo A, Scalisi NM, Vigneri P, Sciacca L. Insulin Receptor Isoforms in Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 16 de noviembre de 2018 [citado 2 de mayo de 2019];19(11). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6274710/>
21. Bosch-Barrera J, Hernández A, Abella LE. La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. diciembre de 2009;32(3):413-21
22. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Archives Of Physiology And Biochemistry*. 114(1):23-37.
23. Koda M, Sulkowska M, Kanczuga-Koda L, Jarzabek K, Sulkowski S. Expression of leptin and its receptor in female breast cancer in relation with selected apoptotic markers [Abstract]. *Folia Histochem Cytobiol*. 2007;45 Suppl 1:S187-191.
24. Hebbard L, Ranscht B. Multifaceted roles of Adiponectin in cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. enero de 2014;28(1):59-69.

25. Fujisawa T, Endo H, Tomimoto A, Sugiyama M, Takahashi H, Saito S, et al. Adiponectin suppresses colorectal carcinogenesis under the high-fat diet condition. *Gut*. 2008;57(11): 1531-8.
26. Carretero M. Tratamiento de la diabetes tipo 2. *Offarm*. 1 de enero de 2002;21(1):127-30.
27. Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J*. 1 de noviembre de 2015;471(Pt 3):307-22.
28. Rodulfo JIA, Blanco TMN, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Medicina Interna [Internet]*. 3 de mayo de 2017 [citado 2 de mayo de 2019];33(1). Disponible en: <http://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/409>
29. Shlomain G, Neel B, LeRoith D, Gallagher EJ. Type 2 Diabetes Mellitus and Cancer: The Role of Pharmacotherapy. *J Clin Oncol*. 10 de diciembre de 2016;34(35):4261-9.