



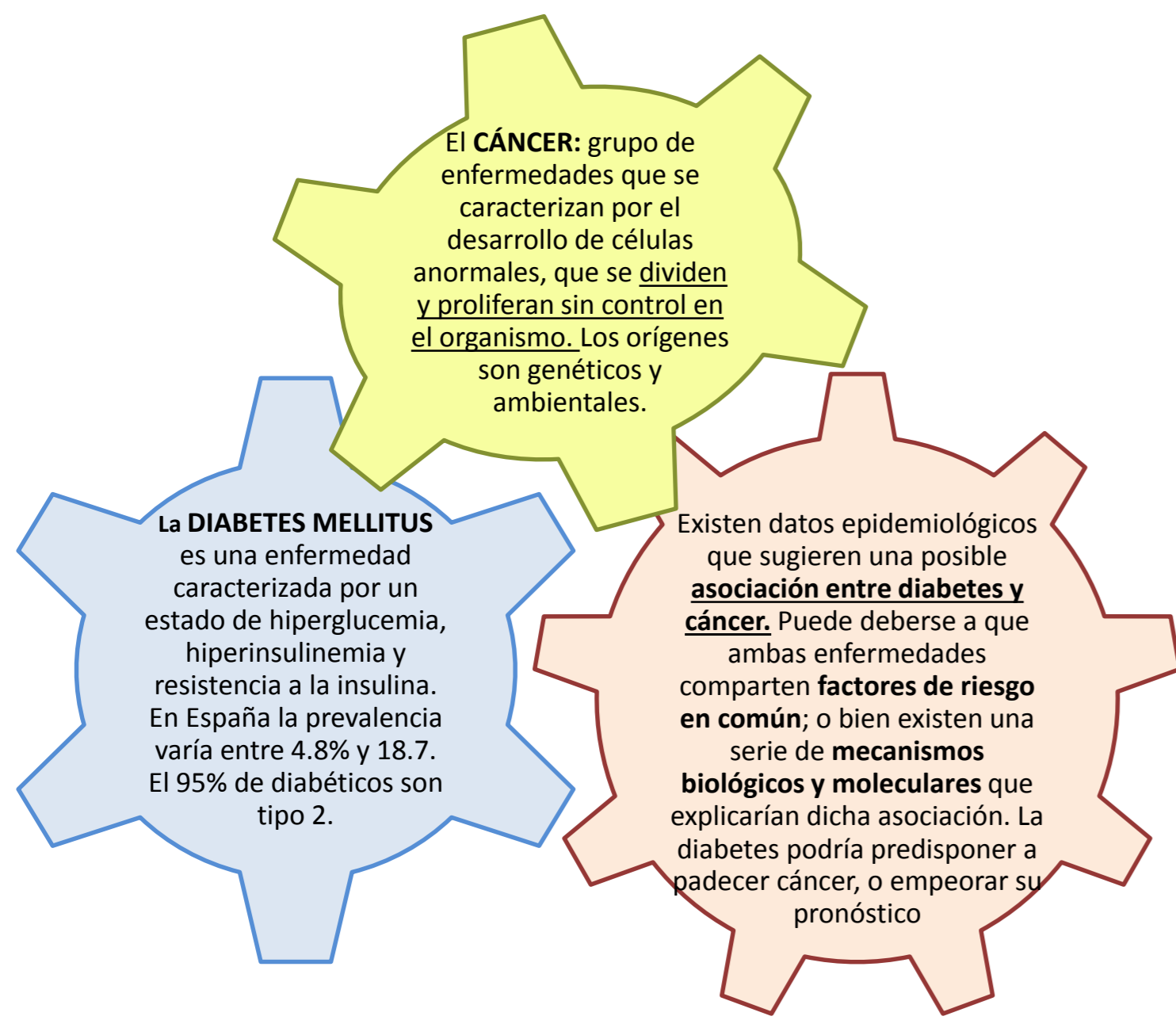
Trabajo Fin de Grado. DIABETES Y CÁNCER

María Garcés García
Facultad de Farmacia.UCM



1. Introducción

0,2,3,4,5,6



2. Objetivos

1. Conocer una relación indirecta de las dos enfermedades, según los factores de riesgo comunes

2. Encontrar 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

4. Estudiar los beneficios y riesgos que podrían suponer para el cáncer los tratamientos antidiabéticos

3. Material y métodos

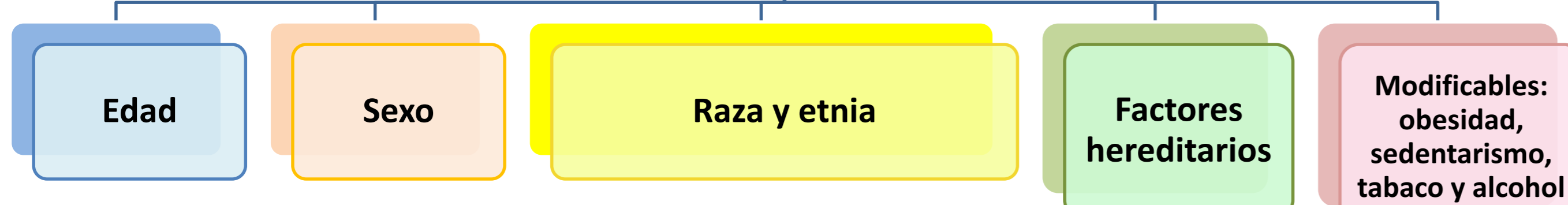


4. Resultados y discusión

0,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17

1

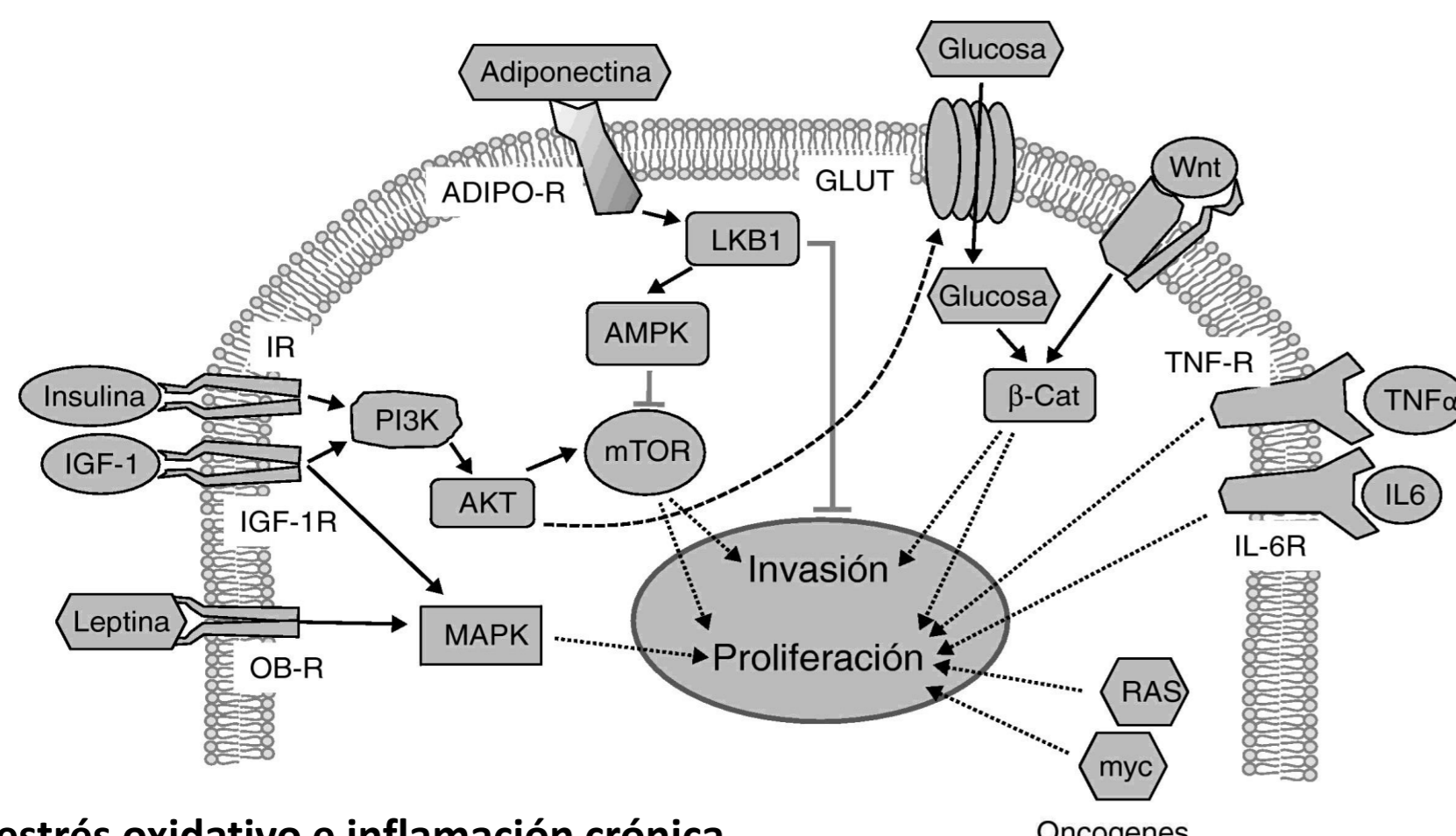
FACTORES DE RIESGO



3

Estado proinflamatorio.

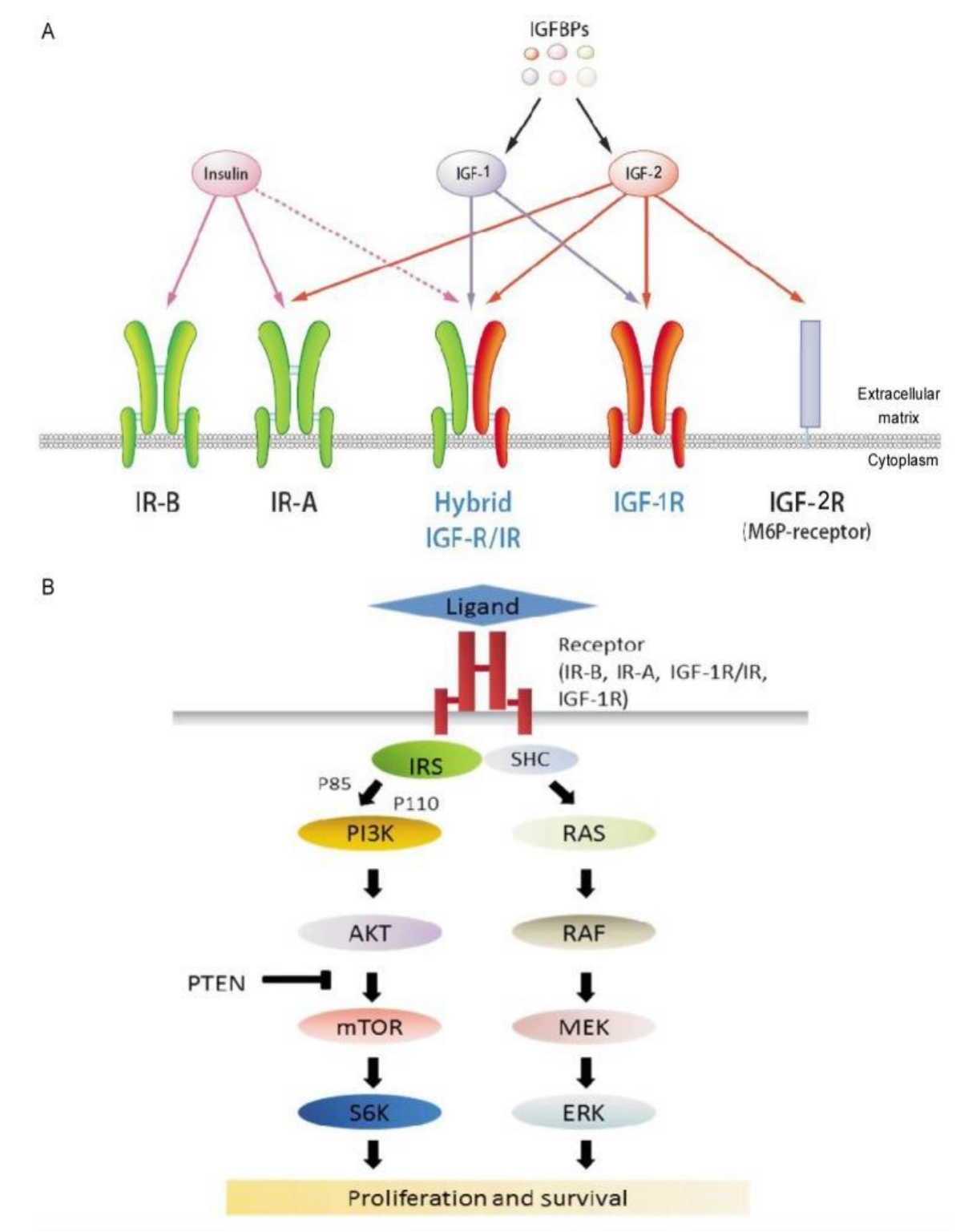
Papel de adiponectina y leptina



- ❖ En DMII → **estrés oxidativo e inflamación crónica**.
- ❖ Reducción de capacidad antioxidante de las células → alteración maligna (ROS → daño DNA).
- ❖ En DMII el tejido adiposo produce citoquinas (IL6, PAI1, TNFα) de forma alterada → **Invasión y proliferación**
- ❖ TNFα → factor nuclear κB → **progresión tumoral**
- ❖ Citoquinas proinflamatorias: MAPK o JAK/STAT → **proliferación y supervivencia**.
- ❖ Leptina/adiponectina: incrementa leptina (aumenta citoquinas proinflamatorias); disminuye adiponectina (papel protector y antiproliferativo). **CÁNCER**
- ❖ **ACTIVACIÓN DE ONCOGENES:**
 - **Vía MAPK**
 - **Vía Wnt-β:** activa PAK-1 (conexión insulina y carcinogénesis). Los niveles elevados de glucosa amplifican la señal de Wnt β, induce retención nuclear de β-catenina → induce expresión de genes de proliferación, invasión y supervivencia.

2

Papel IGF, insulina y receptores.



- ❖ La insulina se une al **receptor IR**, y activa vías de transducción (PI3K, AKT, mTOR).
- ❖ La isoforma IR-A del receptor de insulina, una insulina, IGF I e IGFII, potenciando vía proliferativa; IRA es más abundante en células tumorales.
- ❖ El IGFII se une con más afinidad al IRA que la insulina..
- ❖ Los elevados niveles de insulina favorecen la **transformación de células sanas en células tumorales**.
- ❖ IRA/IRB y el IGF-R forman **receptores híbridos** por su homología, uniendo insulina e IGF.: insulina, IGF I e IGF2 potencian cascadas tumorales al unirse al IRA.
- ❖ En definitiva, **insulina, IGF I e IGFII**, forman uno de los mecanismos que relacionan DIABETES Y CÁNCER.
- ❖ En DMII y obesidad la **actividad la aromatas** está incrementada, produciendo un desequilibrio de hormonas sexuales → **tumores hormono-dependientes**

5. Conclusiones

1. Factores de riesgo en común

2. IGF, insulina y receptores: acción mitogénica

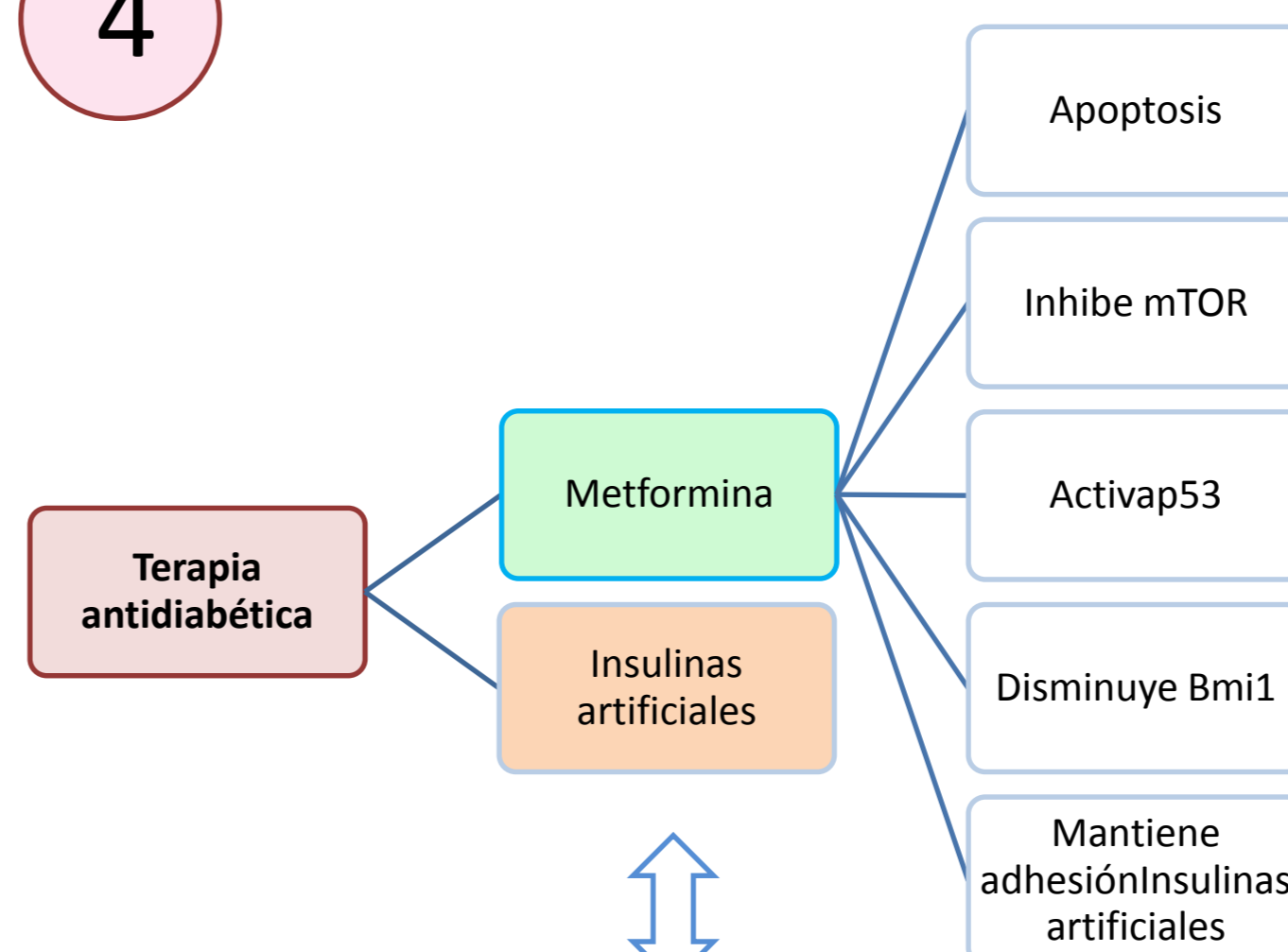
3. Insulina: desarrollo tumores hormono-dependientes

4. Estado proinflamatorio: células sanas → tumorales

5. **Terapia antidiabética:**
Metformina (+)
Insulina artificial (-)

NUEVOS ESTUDIOS

4



- ❖ En células cancerosas se produce **efecto WARBUG** (reprogramación): aquí actúa la metformina, inhibiendo enzimas de glucólisis aerobia → **evita proliferación exacerbada**.
- ❖ La metformina **inhibe el complejo I** en tumores con fenotipo mitocondrial → **reduce proliferación y conduce a apoptosis**.
- ❖ La metformina restringe el crecimiento celular, con **efecto inmunomodulador** sobre células cancerígenas, inhibe apoptosis de CD8+ linfocitos inducidos por tumor (TILs).

- ❖ Tras administración hay niveles altos de insulina, con mayor riesgo de padecer cáncer.
- ❖ Mayor actividad mitogénica. Insulinas análogas con mayor afinidad sobre receptores IGF1
- ❖ Glargina estimula la proliferación mediante activación de IGF-R y la vía de MAPK (cáncer de mama)

6. Bibliografía

3. Giovannucci et al. Diabetes and cancer: A Consensus Report. American Diabetes Association and American Cancer Society. CA Cancer Journal Clin. Agosto, 2010; 60: 207-221

4. María M. Cano et al. Franch J. Mardel R. Tonda P. Grupo de estudio de la Diabetes en atención primaria de salud (GEDIAP) de la Sociedad Catalana de Medicina familiar y comunitaria. Protocolo de actuación.

5. Francisco Javier García Solís. Prevalencia de la diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de hidratos de carbono en España: Estudio diBte.es. Sociedad española de diabetes.

6. Puentes J. de Villavicencio C. Chel et al. Cáncer y diabetes. Sociedad Española de oncología médica.

7. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Pinar K, Szeisler D, Derrin W, Wolf B, Braccardi 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; 300 (23): 2754-2764.

8. Nam H C et al. IGF Diabetes Atlas. 6th Edition. International Diabetes Federation. 2013. 3. Global Cancer Facts & Figures, 3rd Edition. American Cancer Society. 2015

9. Bosch-Barrera J, Hernández A, Abellá L E. La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, un nuevo diana terapéutica en oncología

10. Anales de San Navarra [Internet]. 2009; 44 (4): 413-421.

11. Franz F, Fendler G, Scherza A, Perreni S, Quattrone C, Bellomo R, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other diseases. Archives of Physiology and Biochemistry. 2006; 114(1): 23-27. 25.

12. Wang T, Wang G & Bloomgren D. Diabetes and cancer relationships. Journal of Diabetes. 2013; 3: 378-390. 26.

13. Szathmari L. Diabetes mellitus: reflexes on cancer risk. Diabetes & Metabolism - Research and Reviews. 2014; 30: 545-553. 27.

14. Gutiérrez Salmerón M, Chicarro 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. Endocrinología Diabetes Nutr. 2017; 64(2): 109-117. 31.

15. Von Knorrich K, Van der Walst and Vlasoff. Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. Octubre 2009; 18 (10): 2560-2579.

16. Arcoha Rodríguez J, Navas Blanco T, Aure O, Palacios A. Metformin, el fármaco paradigmático del siglo XXI. Medicina Interna (Barcelona) 2017; 33(13): 18-31.

17. Wild SH. Diabetes, treatment for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations. Diabetologia. 2013; 54: 1599-1593. 34.

18. Villegas CA, Frontela M, García I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. Rev Cubana Endocrinol. Vol 27, Nº 3. Ciudad de la Habana. Sep-Dic. 2016. 35.

19. Arribá Muñoz AJ. Análogos de insulina y su relación con el cáncer: revisión sistemática. Universidad Nacional de Colombia. 2014. 36. Rigbi M. Insulina gálgina y riesgo de cáncer. Rev Endocrinol Nutr. 2009; 56 (1): 8-10. 37.