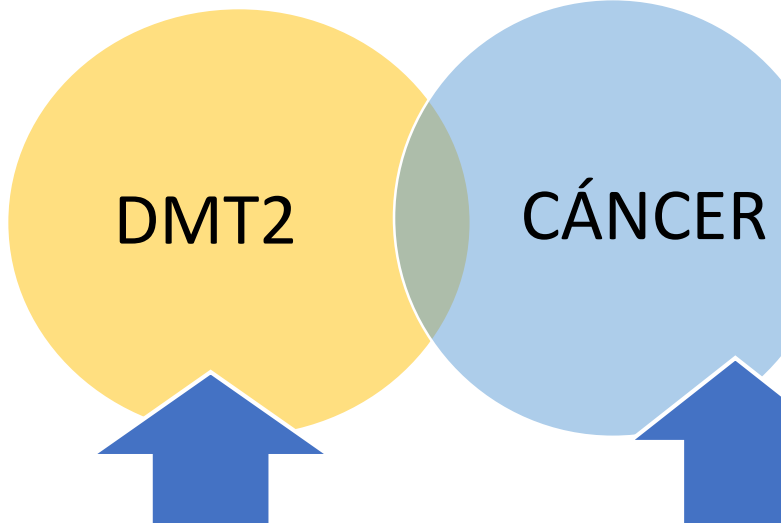


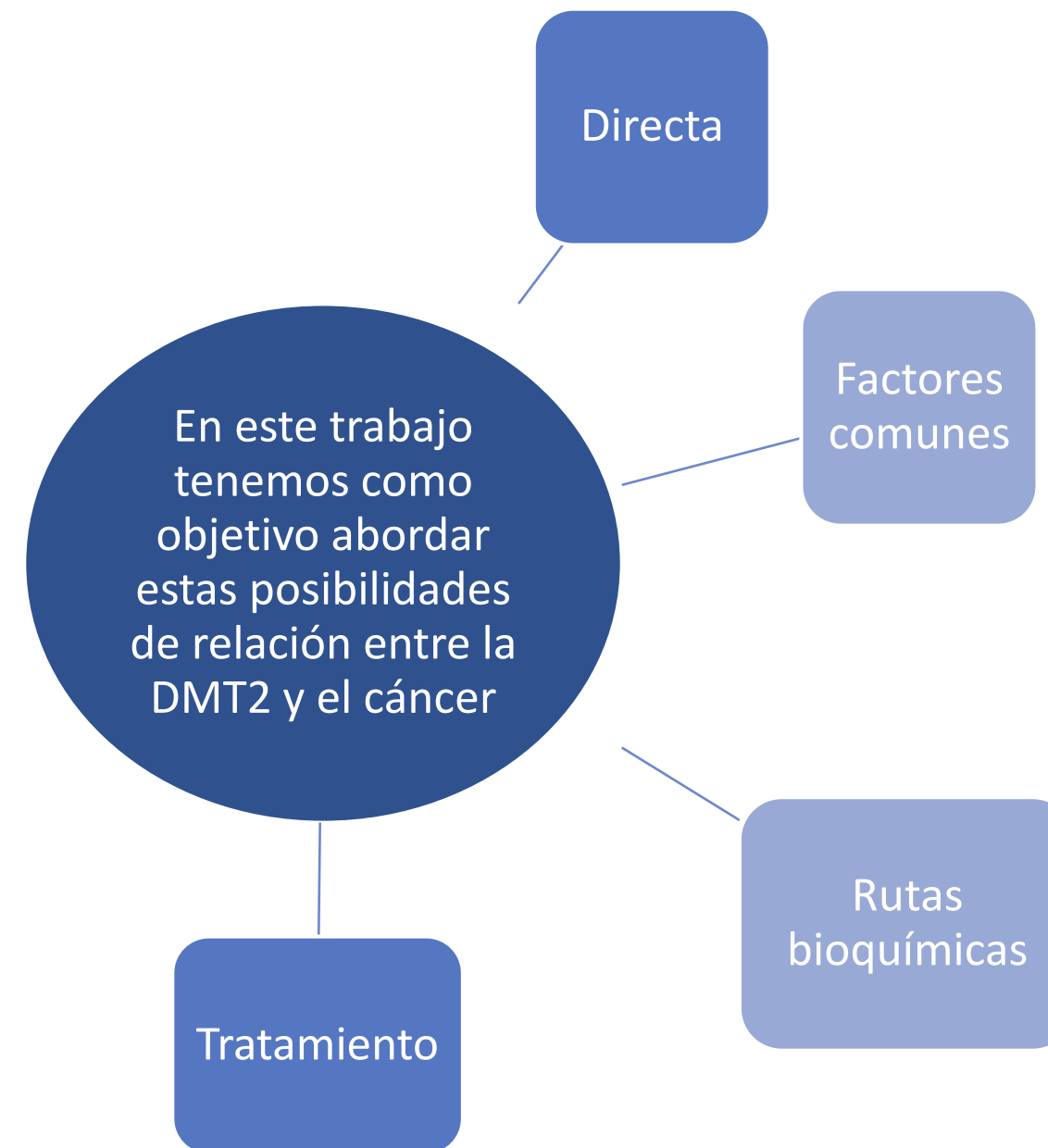
INTRODUCCIÓN



- Enfermedad crónica progresiva que se produce como consecuencia de una deficiencia absoluta o relativa de insulina.
- Prevalencia del 11,1%
- La resistencia a insulina no desencadena necesariamente DMT2, pero para que haya DMT2 es necesaria esta resistencia a la insulina.

- 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.
- Tumores sólidos (carcinomas, sarcomas y linfomas) que pueden ser malignos o benignos.
- Será el carcinoma el que se produzca en los tejidos epiteliales estando en esos los RI.

OBJETIVOS



MATERIAL Y MÉTODOS

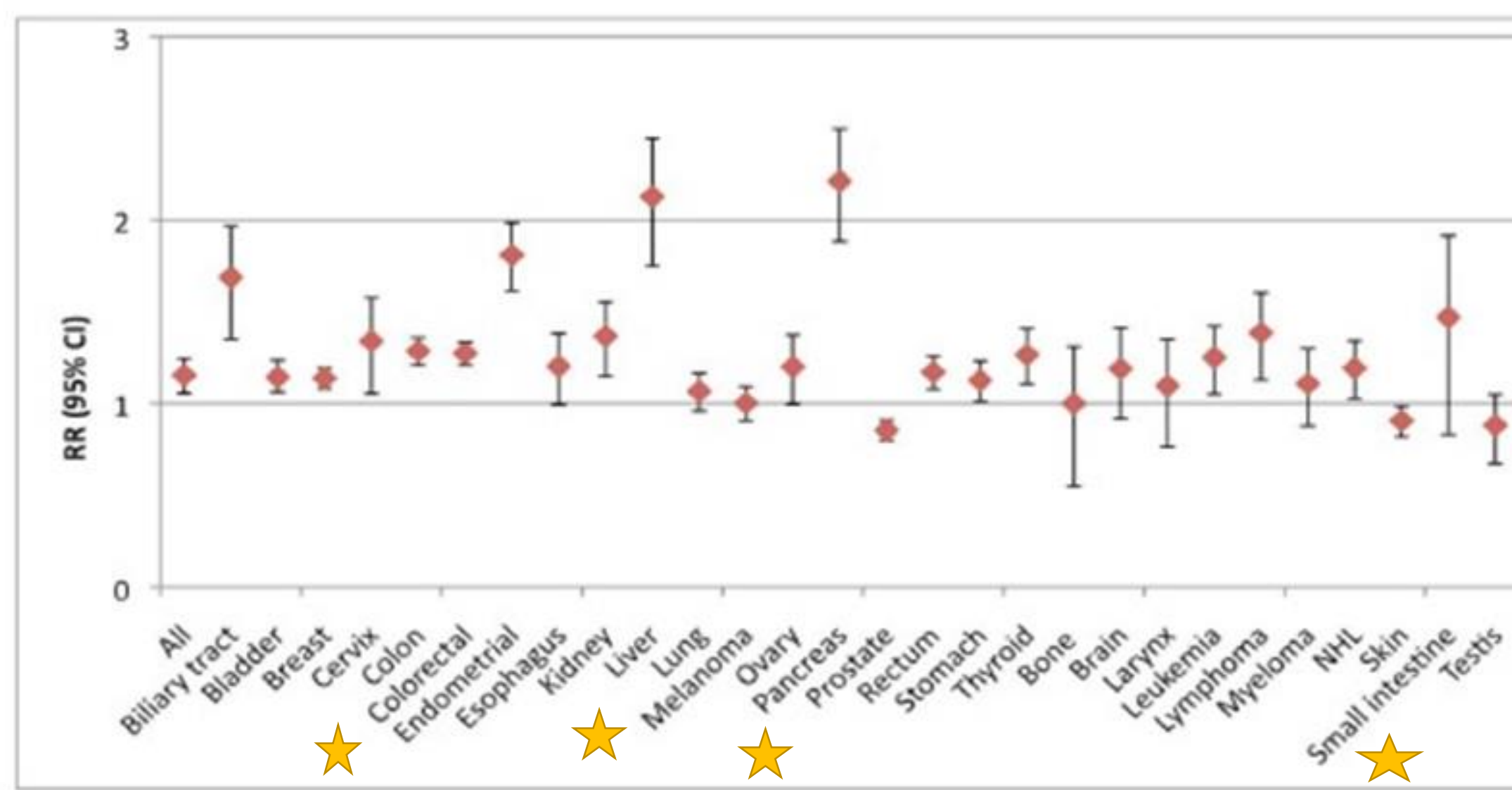


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Directa

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

- Factores que lo dificultan:
 - Obesidad
 - edad
 - Duración del tratamiento
 - Tiempo tras diagnóstico.

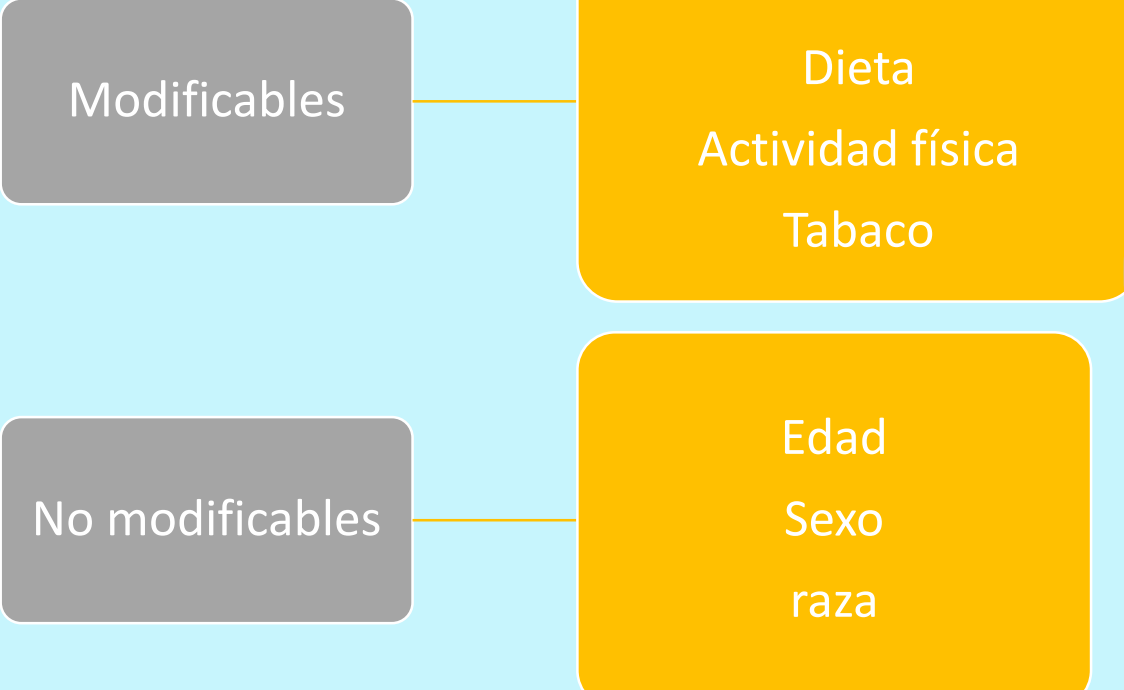


Non Hodgkin lymphoma (NHL), Nervous system (Brain), RR (risk ratio)

Los que destacan en riesgo por encima de los demás son el **cáncer colo-rectal, 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.**

Factores de riesgo

Factores de riesgo compartidos



- Uso de la relación cintura-altura como medida antropométrica en lugar del IMC.
- Se estima que la obesidad contribuye hasta en un 20% de las muertes relacionadas con el cáncer, aumentando su incidencia y desarrollo tumoral.
- Es debido a la inflamación que se produce en el tejido adiposo que interrumpe la homeostasis fisiológica.

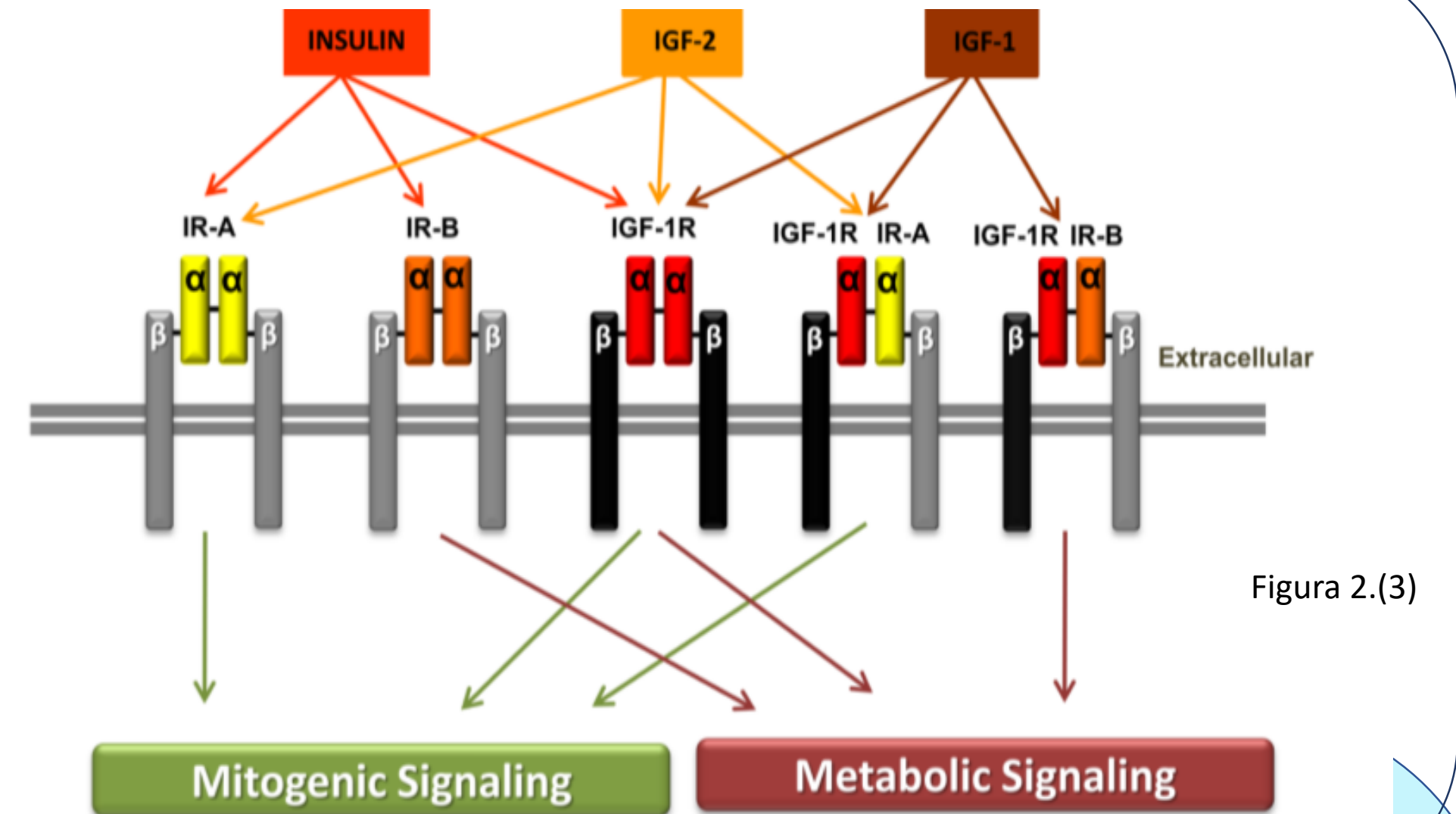


Figura 2.(3)

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.

- 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.
- El IR tiene dos isoformas por el empalme alternativo del exón 11, IRB que es la isoforma madura y el IRA que es la isoforma fetal.
- Existiendo además la posibilidad de formación de receptores híbridos (RH).

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.

RESISTENCIA A LA LEPTINA:
+Resistencia a insulina
+VEGF

Creación de ambiente propicio para el tumor

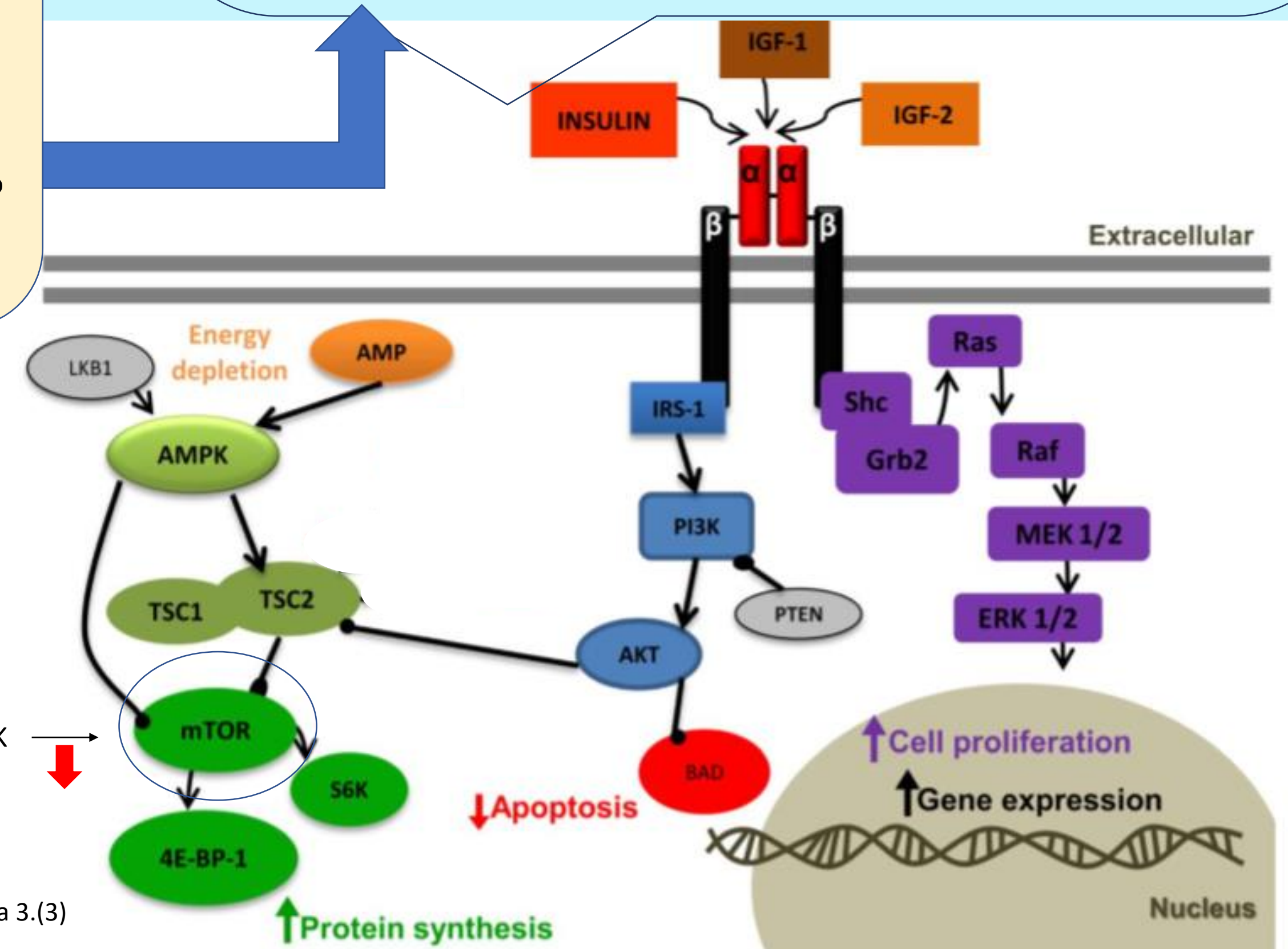


Figura 3.(3)

OBESIDAD: El tejido adiposo en hipoxia e inflamación: Los cambios metabólicos e inflamatorios derivados del estado de obesidad dan lugar a la creación de un ambiente propicio para el tumor. 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 proliferación (mTOR). Además esta resistencia a la insulina podrá desencadenar diabetes tipo 2 si es que aún no ha sido desencadenada.

INFLAMACIÓN:
IL6 Y TNFalfa

ADIPONECTINA:

HIPERINSULINEMIA:
Aumentada la producción de IGF1 hepático.

Tratamiento

METFORMINA

- La metformina es una biguanida utilizada en el tratamiento de primera línea de la DMT2.
- Sensibilizador a la insulina.
- 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).
- 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.

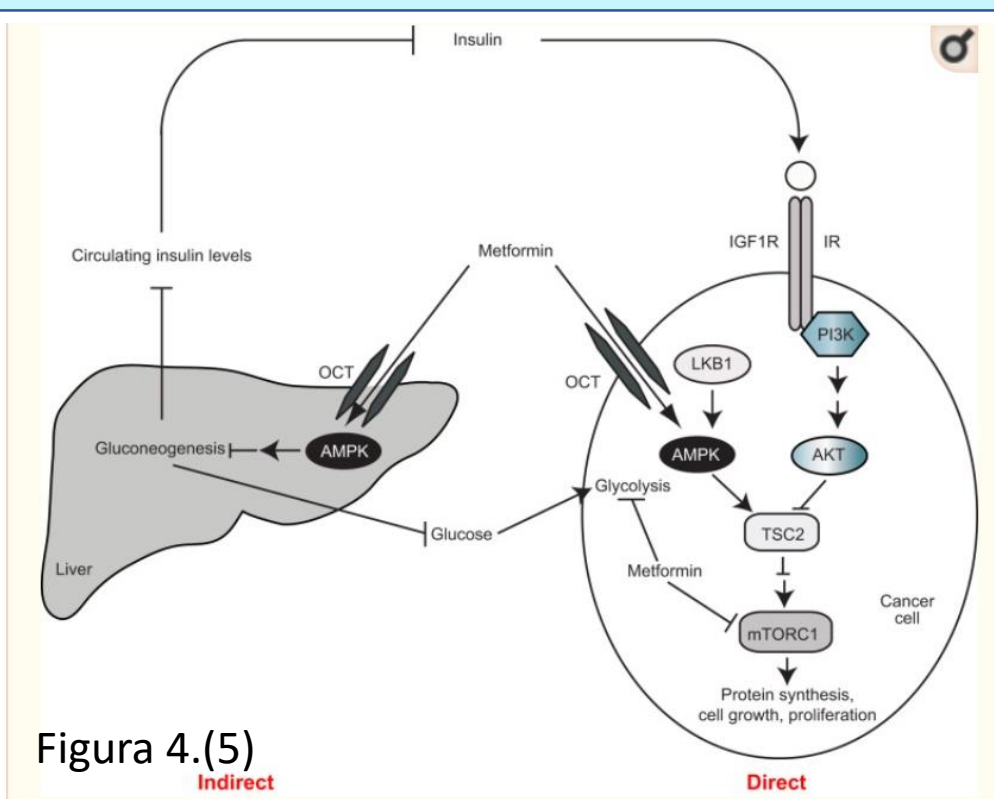


Figura 4.(5)

CONCLUSIÓN

- La realidad es que estudios epidemiológicos relacionan la diabetes tipo 2 con un aumento del riesgo de algunos tipos de cáncer, hígado, páncreas, endometrio, colon, recto, mama y vejiga. A pesar de esto la explicación fisiopatológica es incompleta.
- Existen factores de riesgo compartidos por ambas enfermedades.
- La diabetes puede influir en la carcinogénesis de diferentes maneras a través de rutas biológicas: hiperglucemia, hiperinsulinemia, IGF1R y RI son claves en esta relación. También lo es la obesidad.
- Las citoquinas proinflamatorias y la inflamación producida tanto en diabéticos como obesos es clave en el desarrollo tumoral creando un ambiente propicio para ello.
- La influencia del tratamiento está en estudio: la metformina disminuiría el riesgo de cáncer en pacientes diabéticos debido a la disminución de los niveles de insulina. Por otro lado las insulinas artificiales como la glargina podrían estar detrás de un aumento en el riesgo de cáncer por su afinidad al IGF1.

BIBLIOGRAFÍA

- Giovanucci et al. *Diabetes and cancer: A Consensus Report. American Diabetes Association and American Cancer Society. CA Cancer Journal Clin.* Agosto, 2010; 60: 207-221.
- 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.
- 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.
- Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol.* marzo de 2019;15(3):139-54.
- Shlomai 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-