



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
DIABETES Y CÁNCER**

Autor: Raquel Fernández Ibáñez
Tutor: Manuel Benito de las Heras
Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

1. RESUMEN	página 3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	página 4
3. OBJETIVOS.....	página 5
4. METODOLOGÍA	página 5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	página 6
6. CONCLUSIONES	página 19
7. BIBLIOGRAFÍA	página 20

1. RESUMEN

La diabetes mellitus y el cáncer son dos enfermedades que han ido creciendo con los años y que presentan una elevada prevalencia en la actualidad. La diabetes tipo 2 parece encontrarse relacionada con determinados tipos de cáncer, al igual que parece aumentar su recurrencia y mortalidad.

Estas dos patologías pueden verse conectadas por los factores de riesgo que ambas comparten, sobre todo por la obesidad, y los mecanismos biológicos, siendo los puntos claves la insulina, el IGF-1 y las vías de señalización que activan, que en situación de hiperinsulinemia, pueden llevar a cabo un papel fundamental en el desarrollo de cáncer.

Entre los fármacos usados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, se puede diferenciar entre aquellos que parecen influir en la aparición de cáncer y fármacos, como la metformina, que parece ejercer un efecto protector antitumoral al disminuir la mortalidad y la recurrencia de cáncer, por lo que su co-administración junto a quimioterapia en pacientes diabéticos con cáncer, parece mejorar la clínica de esta situación.

ABSTRACT

Diabetes mellitus and cancer are two diseases that have been growing over the years and have a high prevalence nowadays. Type 2 diabetes seems to be related with certain cancers and it seems to increase the recurrence and the mortality of these cancers.

These two pathologies may be connected to each other by risk factors they both share, above all, obesity and biological mechanisms, with key points being insulin and IGF-1 and signaling pathways they activate, which in a situation of hyperinsulinemia, they can be relevant in the development of cancer.

Among the drugs used for the treatment of type 2 diabetes, one can differentiate between those that appear to influence the onset of cancer and drugs, like metformina, which appears to exert an antitumor protective effect. This is because it decreases cancer mortality and recurrence, so its co-administration with chemotherapy in diabetic patients with cancer seems to improve the clinical situation.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1. Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica que se produce por una insuficiencia por parte del páncreas en la secreción de insulina o cuando el organismo no es capaz de utilizar la insulina de forma eficaz, a pesar de que esta sea secretada (1).

Atendiendo a datos y cifras sobre la diabetes, según la OMS (2):

- ✓ El número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014.
- ✓ Se estima que en 2012 la diabetes fue la causa directa de 1,5 millones de muertes, y que otros 2,2 millones de muertes eran atribuibles a la hiperglucemia.
- ✓ Aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad.
- ✓ Según proyecciones de la OMS la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030.

La DM puede dividirse en tres tipos:

- Diabetes tipo 1. Se asocia con una pérdida total o casi total de la capacidad de las células beta de secretar insulina debido a un proceso autoinmune. En este proceso las células beta del páncreas están siendo destruidas y aparece así la deficiencia de insulina. Este tipo de diabetes es conocido como diabetes juvenil o insulino dependiente y suele diagnosticarse a edades tempranas. El tratamiento puede constar de insulina, dieta, ejercicio y control de la presión arterial y colesterol. (1)(3).
- Diabetes tipo 2. En esta situación hay cierta producción pancreática de insulina y es la insulinoresistencia la que desempeña un papel importante. Es más tardía que la anterior y suele aparecer en personas con obesidad o sobrepeso. (1)(3)
- Diabetes gestacional. Esta situación puede aparecer en el embarazo, sobretodo en mujeres con antecedentes familiares o mujeres obesas. Suele desaparecer tras dar a luz, sin embargo, estas mujeres y sus hijos presentan más probabilidades de contraer Diabetes tipo 2 con el tiempo. (1)(3)

2.2. Cáncer

La segunda enfermedad que se aborda en este trabajo es el cáncer. Esta situación genera una proliferación y una supervivencia anormal de las células y una invasión de otros tejidos. Las células normales pueden sufrir una transformación maligna convirtiéndose en células cancerígenas. Este proceso se divide en diferentes etapas: iniciación, promoción y progresión. Al igual que la diabetes mellitus tipo 2, se trata de una enfermedad multifactorial.

Atendiendo a datos y cifras sobre el cáncer, según el Instituto Nacional de Cáncer (4)(5):

- ✓ La incidencia de cáncer es de 454,8 por cada 100.000 hombres y mujeres por año (con base en casos de 2008 a 2012).
- ✓ La mortalidad por cáncer es de 171,2 por cada 100.000 hombres y mujeres por año (con base en datos de muertes de 2008 a 2012).
- ✓ El número de personas que están viviendo más allá de un diagnóstico de cáncer llegó a casi 14,5 millones en 2014 y se prevé que aumente a cerca de 19 millones para 2024.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica, pudiendo, de esta forma, establecer una relación entre la diabetes tipo 2 y el cáncer, centrándose en los mecanismos que conectan estas dos patologías y aquellos factores que ambas comparten. Además se hará una revisión sobre los distintos tratamientos de la diabetes tipo 2 y su influencia en el cáncer.

4. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos obtenidos de Google Académico, revisiones bibliográficas de autores y la base de datos bibliográfica Medline (PubMed).

Además se consultaron las páginas web oficiales como National Cancer Institute, American Cancer Society, OMS.

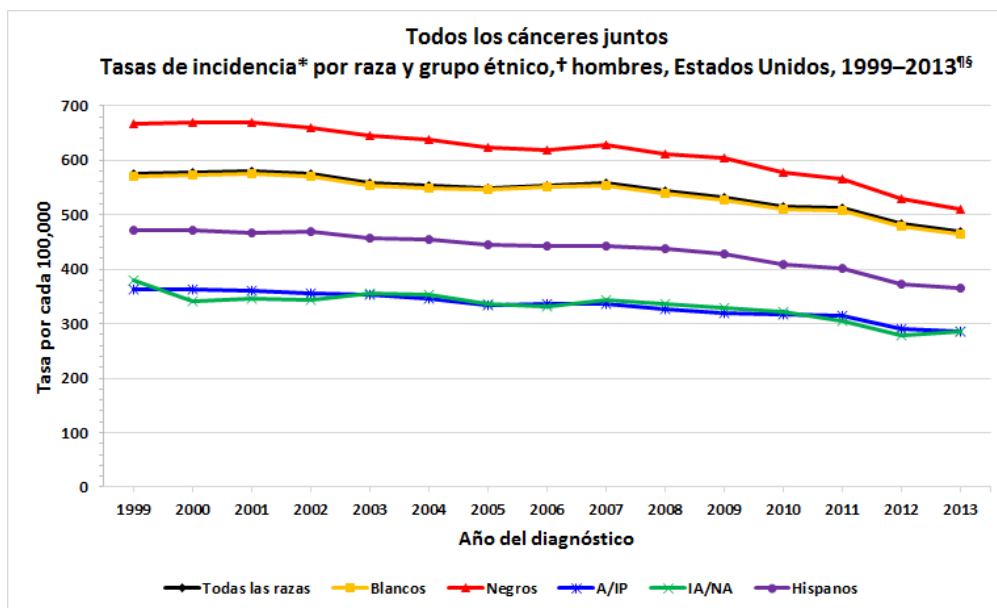
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La diabetes tipo 2 se relaciona con ciertas neoplasias. Ambas situaciones se caracterizan por ser multifactoriales y ambas enfermedades presentan algunos factores de riesgo comunes, siendo la obesidad un punto importante en común. (4)

Factores de riesgo no modificables:

- Edad. En general, los cánceres y la diabetes tipo 2 aumentan según avanza la edad. Sin embargo, la presencia de obesidad, aumenta la frecuencia de diabetes tipo 2 entre los jóvenes, aumentando a su vez años de riesgo adicionales de diabetes.
- Sexo. Hay determinados cánceres sexualmente específicos, como el cáncer de próstata, o el cáncer de ovario. A pesar de esto, la frecuencia de cánceres es mayor en hombres que en mujeres, al igual que los hombres también presenta un mayor riesgo de diabetes que las mujeres según avanza la edad. (5)
- Raza/etnia. Los factores de riesgo, factores genéticos y las prácticas sanitarias favorecen que exista una variabilidad en las diferentes poblaciones con respecto a la relación cáncer-diabetes, además existe una variabilidad racial en la incidencia de cáncer debida a las diferencias socioeconómicas y a los factores biológicos. En el caso de Estados Unidos, los que presentan una mayor incidencia de cáncer son los afroamericanos, seguidos de los hombres blancos no hispanos, hispanos asiáticos/nativos de las islas del Pacífico e indoamericanos/nativos de Alaska. Con respecto a la diabetes tipo 2, la variabilidad entre poblaciones se atribuye a factores biológicos, socioeconómicos y ambientales. (5)(6)

La siguiente gráfica muestra cuántas personas por cada 100.000 contrajeron cáncer cada año entre 1999 y 2013, la tasa de incidencia de cáncer se encuentra agrupada por raza y grupo étnico.



Gráfica 1. Tasas de cáncer por raza y grupo étnico (6)

Factores de riesgo modificables:

➤ **Sobrepeso, obesidad y cambios de peso.**

El aumento de peso genera un aumento del tejido adiposo y con ello la grasa corporal total. La obesidad se encuentra fuertemente relacionada con la diabetes tipo 2 y con el riesgo de diabetes. La pérdida de peso reduce la incidencia de la diabetes y permite normalizar los niveles de glucemia en individuos con diabetes tipo 2. La obesidad genera una situación de resistencia a la insulina por parte de los tejidos, de tal forma que se produce la hiperinsulinemia (aumento de insulina en la sangre).

El sobrepeso es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer, como es el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, cáncer de colon, adenocarcinoma de esófago, riñón, hígado y vesícula biliar. Es complicado llevar a cabo estudios para observar la relación entre pérdida de peso y disminución del riesgo de cáncer. Esto se debe a que en muchas ocasiones, la pérdida de peso puede ser un signo de cáncer no diagnosticado. Además, los estudios observacionales requieren tamaños de muestra grandes. En el Nurses' Health Study se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso y el cáncer de mama menopáusico sólo cuando la pérdida de peso se había mantenido durante 2 ciclos de encuesta o 4 años. En los últimos estudios se observa que las mujeres obesas sometidas a cirugía

bariátrica presentaban menor riesgo de cáncer con respecto a las mujeres obesas no tratadas (7). Por otra parte, la cirugía bariátrica es considerado un tratamiento muy eficaz para la diabetes tipo 2.

Como se ha mencionado anteriormente, la obesidad produce resistencia a la insulina, situación que produce hiperinsulinemia y que acabará dando lugar a la diabetes mellitus tipo 2. Esta genera la estimulación de procesos metabólicos que favorecen la proliferación celular anómala y acabará produciendo cáncer.

Los mecanismos por los que se relaciona la obesidad y el cáncer son los siguientes: (8)

- Vía de la insulina y Factor de crecimiento *tipo insulin like growth* factor tipo 1 (IGF-1). La insulina tiene doble acción. Debido a la unión a su receptor (IR), se producirá la regulación metabólica, que concluirá con la entrada de glucosa en la célula. También presenta unas acciones que se encuentran relacionadas con factores de crecimiento, debido a la similitud estructural con los factores de crecimiento, de modo que la insulina tiene efectos comunes a estos factores como el crecimiento y desarrollo celular. Se trata de acciones mitogénicas y antiapoptóticas.
- En la obesidad se produce una alteración de las adipoquinas:
 - ✓ Aumenta la leptina:
 - Aumenta la resistencia a la insulina
 - Aumenta la hiperinsulinismo
 - Aumenta la expresión del factor de crecimiento vascular, aumenta la proliferación e invasión de células tumorales endometriales.
 - ✓ Disminuye la adiponectina: Al estar disminuida la adiponectina, sus funciones también estarán disminuidas, amentando así la proliferación celular, disminuyendo la apoptosis de células tumorales y produciéndose un efecto angiogénico.

- ✓ En la obesidad, las adipocinas proinflamatorias están aumentadas y se produce la activación de diferentes mecanismos intracelulares y nucleares, lo que se relaciona con el cáncer. Hablamos del aumento de interleucinas (IL-6, IL-8 e IL-10) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), esta última molécula se produce por el tejido adiposo y activando al factor nuclear κ B (NF- κ B) favorece el desarrollo y progresión tumoral.
- Dieta. Las dietas ricas en calorías, grasas, carnes rojas y escasas en fibra vegetal predisponen a la aparición de ambas situaciones. Las dietas con alimentos con alto índice glucémico se asocian a un mayor riesgo de diabetes tipo 2, aunque la evidencia de su asociación al riesgo de cáncer es variada.
- Sedentarismo. El sedentarismo es un factor de riesgo modificable, ya que la actividad física puede ayudar en la prevención de cánceres y mejorar la supervivencia de estos tras su diagnóstico, como es el caso del cáncer de mama y el cáncer colorrectal. Por otro lado, la actividad física ejerce un efecto protector si hablamos de diabetes tipo 2, ya que permite disminuir el riesgo de su desarrollo.
- Hábitos tóxicos. El tabaco se encuentra fuertemente relacionado con cánceres, como el cáncer de tráquea, pulmón, bronquios o laringe. El tabaco mata cada año a casi 6 millones de personas, de las que más de 5 millones son consumidores del producto y más de 600 000 son no fumadores pero sufren la exposición al humo de tabaco ajeno. (9). Los estudios llevados a cabo en este tema sugieren que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la diabetes. El consumo de alcohol aumenta el riesgo de padecer cáncer, como es el caso de cáncer bucal, de faringe, de laringe, de hígado o colorrectal. Con respecto a la diabetes, el consumo moderado de alcohol, se asocia con la disminución de la incidencia de diabetes, aunque un consumo excesivo también se considera un factor de riesgo. En ambos sexos, el consumo excesivo de alcohol y tabaco en ambas patologías se relaciona con el incremento de ambas.

Como se ha comentado anteriormente, la diabetes tipo 2 se caracteriza por presentar situaciones de hiperglucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona polipeptídica que participa en la regulación del metabolismo. Es secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas.

Presenta diferentes **funciones**, siendo su principal función la de regular el metabolismo de la glucosa, estimulando la captación de glucosa en sangre por parte de los tejidos y manteniendo así niveles adecuados de glucosa en sangre. Disminuye la lipólisis estimulando la lipogénesis y aumenta el transporte de aminoácidos en las células. También desempeña funciones relacionados con factores de crecimiento, siendo la insulina una hormona estructuralmente similar a los factores de crecimiento (IGF-1 e IGF-2), de forma que la insulina tiene efectos comunes a estos factores como el crecimiento y desarrollo celular.

La insulina liberada debe estar previamente sintetizada y almacenada en las vesículas secretoras. La **síntesis de insulina** se produce en las células beta del páncreas a partir de una molécula precursora, la proinsulina, sobre la cual actúan diferentes enzimas proteolíticas, que acaban generando las cadenas A y B que se unen entre sí mediante enlaces disulfuro y generan la insulina.

La **secreción de insulina** por las células beta del páncreas es regulada sobre todo por los niveles de glucosa en sangre. Cuando en el organismo aumenta la presencia de glucosa, esta estimula a las células beta para la producción de insulina. La glucosa entra en las células beta por el transportador de glucosa GLUT2, y por una serie de pasos se acabará secretando la insulina para que pueda ejercer sus funciones. .

Las actividades que lleva a cabo la insulina se producen como consecuencia de la unión al **receptor de insulina (IR)**. Es un receptor transmembrana hetero-tetramérico, presenta dos subunidades alfa y dos subunidades beta, unidos entre ellas por enlaces disulfuro. La subunidad alfa se encuentra fuera de la membrana y es la encargada de recibir a la insulina. La subunidad beta es la encargada de transmitir el mensaje de la insulina al interior de la célula. Presenta una parte transmembrana, una parte citosólica y contiene restos tirosina, por lo que es susceptible a fosforilación dando lugar a fosfotirosina. Cuando la insulina se une a su receptor, se produce un cambio conformacional que hace que el receptor tenga actividad tirosina quinasa intrínseca, favoreciendo la fosforilación de sustratos de IR. Esto favorece el transporte de glucosa al interior de miocitos y adipocitos a partir de la circulación sanguínea, ejerciendo de este modo, el control metabólico.

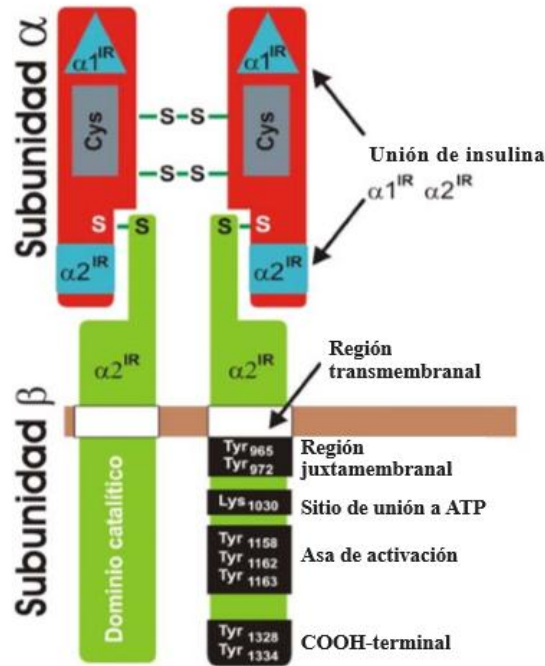


Figura 1. Estructura del Receptor de Insulina: dominios funcionales del receptor. BASES MOLECULARES DE LAS ACCIONES DE LA INSULINA. Revista de Educación Bioquímica. (10)

El IGF-1 es una hormona con similitud estructural a la insulina. Su fuente principal de síntesis es el hígado, pero también es sintetizado a otros niveles. Su producción se encuentra regulada por el eje hipotálamo-hipófisis, concretamente por la GHRH. Esta estimula la producción de hormona de crecimiento, predominante en niños, y que posteriormente será reemplazada por el IGF-1.

En los pacientes con diabetes tipo 2, los niveles de insulina estarán incrementados en algún momento, en el caso de los pacientes con cáncer, será el IGF-1 el que se encontrará incrementado, y en ambos casos aumenta el número de receptores. Además, en una situación de hiperinsulinemia, el IGF-1 y sus receptores ejercerán su acción metabólica a la vez que mediante la activación de apoptosis, proliferación y crecimiento de células, ejercerán un efecto mitogénico. Esto se debe a que la hiperinsulinemia, aparte de encontrarse aumentados los niveles de insulina, disminuye los niveles de la proteína transportadora de IGF-1 (IGFBP-1), de forma que se genera un aumento de la disponibilidad de IGF-1. Por tanto, hablamos de acción mitogénica y estimuladora del crecimiento y desarrollo celular. (11)

Los receptores de insulina pueden presentar varias isoformas: A, B o la combinación de ambas. La isoforma A predomina en el desarrollo postnatal, pero en muchas células tumorales se expresa la isoforma A del receptor de insulina. Esta isoforma favorece la vía de proliferación, mitogénica y antiapoptótica cuando se une la insulina, y sobretodo cuando se unen IGF-1 e IGF-2. El IGF-2 tiene más afinidad por la isoforma A del receptor de insulina que la propia insulina y además presenta acción intrínseca protumoral. La isoforma B es más característica de adultos.

En los tejidos tumorales aumenta la expresión de los receptores de insulina e IGF-1. Además se pueden producir hibridaciones entre estos receptores debido a la alta homología, haciendo que el IGF-1 y la insulina puedan interaccionar con sus respectivos receptores, con los del contrario y con los híbridos, teniendo éstos más afinidad por IGF-1 que por la insulina. (Figura 2)

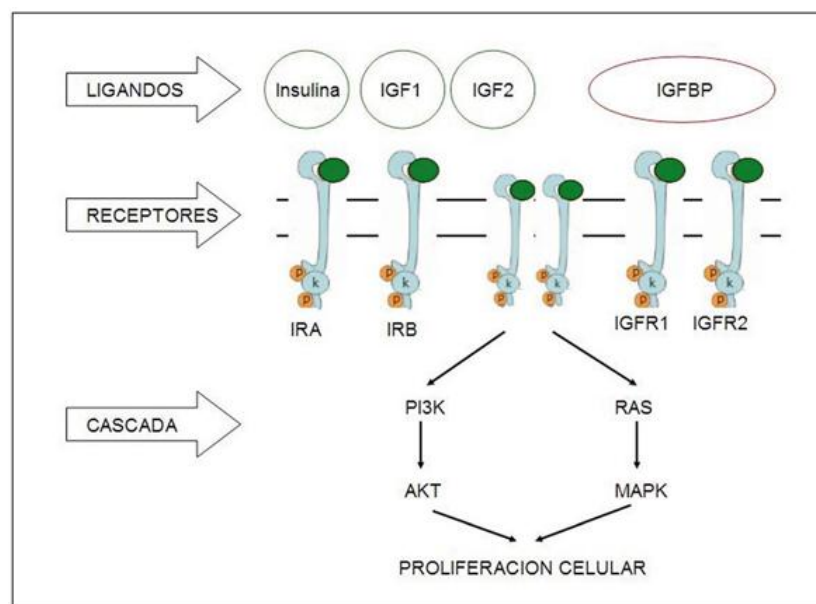


Figura 2. Ligandos de la vía (insulina, IGF-1, IGF-2) y proteínas de unión al IGF (IGFBP) que modulan su actividad. A nivel de la membrana celular se encuentran los distintos receptores (IRA, IRB, IGFR1, IGFR2), los cuales deben dimerizarse, pudiéndolo hacer entre ellos en distintas combinaciones incluyendo homo o heterodímeros (IRA-IRA / IRB-IRB / IRA-IRB / IGFR1-IGRF1 / IGFR1-IRA / IGFR1-IRB). El IGFR2 no realiza transducción de señales. (12)

Una vez unidos a los receptores, pueden activar dos vías importantes: PI3K-Akt y MAP quinasas, ambas vías convergen en la ruta mTOR. Al estar ambos ligandos aumentados en diabetes, ejercen su efecto en estas rutas, ambas mitogénicas. Por tanto, tanto la insulina como el IGF-1 presentan efectos mitogénicos, y es este efecto el que hace que aparezca el cáncer en pacientes diabéticos.

- ❖ **Vía de señalización de las MAPK (Figura 3).** La insulina activa esta vía ejerciendo un efecto regular en la síntesis de proteínas. La activación de esta vía se lleva a partir de dos mecanismos. En primer lugar, la unión de la insulina al receptor promueve la asociación de la proteína Shc, que se une al complejo Grb2/ SOS, SOS (intercambia nucleótidos de guanina) activa a Ras (GTP-Ras), iniciándose la cascada de las MAP quinastas. Esta unión activa a Raf-1, que lleva a la activación y fosforilación de MEK (quinasa de MAP quinasa) y de ERK1 y ERK2 (MAP quinastas). De forma alternativa, la insulina al unirse al receptor, activa a las MAPKs; se trata de una vía independiente de Shc, pero dependiente de la activación de IRS (sustrato del IR). Una vez activo, une al complejo Grb2/ SOS y a partir de este punto la secuencia de activación de proteínas es la misma que se describió para Shc. (13)

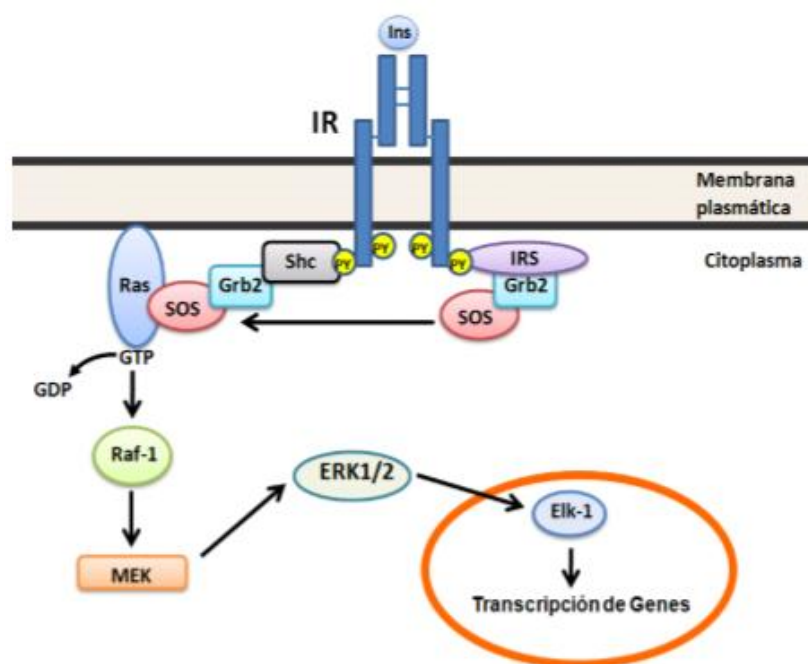


Figura 3. Activación de la vía de las MAPK por acción de la insulina. (13)

- ❖ **Vía de señalización de la PI3K (fosfatidil inositol 3-cinasa) (Figura 4).** Esta es la vía principal por la que la insulina ejerce su función en el metabolismo de la glucosa y de lípidos. El IR activo y autofosforilado, activa a IRS; este tiene sitios de fosforilación en residuos de Tyr, que al ser fosforilados por el receptor, se convierten en sitios de unión y

activación de proteínas con dominios SH2, como es el caso de PI3K. La PI3K es un heterodímero que consta de una subunidad reguladora (p85) y de una subunidad catalítica (p110). Es la subunidad reguladora la que se une a IRS por contener dominios SH2, esta unión acaba activando la subunidad catalítica, de forma que p110 tendrá acceso al sustrato PI(4,5)P2 (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato), que será fosforilado en la posición 3 del inositol, generando PIP3 (PI3,4,5trifosfato), el cual sirve como sitio de unión para quinasas de Ser como PDK1 (quinasa dependiente de fosfoinositidos-1), y Akt o proteína quinasa B (PKB). La quinasa Akt tiene dos residuos, la Ser473, que será fosforilada por el complejo proteico mTOR/Rictor (PDK2), que facilita la fosforilación del residuo Thr308 por PDK1, de forma que Akt acaba activada.

Existen tres isoformas de Akt (Akt 1-3), de las cuales, la isoforma 2 parece ser la que juega un papel importante en la incorporación de glucosa inducida por la insulina. (13)

La activación de Akt permite regular varios de los efectos metabólicos de la insulina a través de regular la activación por fosforilación de diferentes sustratos o dianas que pueden clasificarse en tres grupos:

- ✓ Proteínas apoptóticas. Como la Caspasa 9, la cual es fosforilada e inhibida por la Akt, de forma que disminuye su actividad apoptótica y favorece la supervivencia celular.
- ✓ Factores de transcripción. Como FOXO, que al ser fosforilado es inactivado, disminuyendo así la expresión de genes proapoptóticos y aumentando la supervivencia celular.
- ✓ Proteínas quinasas. La GSK-3 es fosforilada e inactivada al ser fosforilada por Akt; en condiciones de no estímulo, la GSK3 inhibe a la glucógeno sintasa; mientras que la inhibición de GSK3 por Akt, favorece la activación de la glucógeno sintasa y el aumento de la síntesis de glucógeno. (14)

Una quinasa de esta ruta e importante en los procesos tumorales es la proteína mTOR.

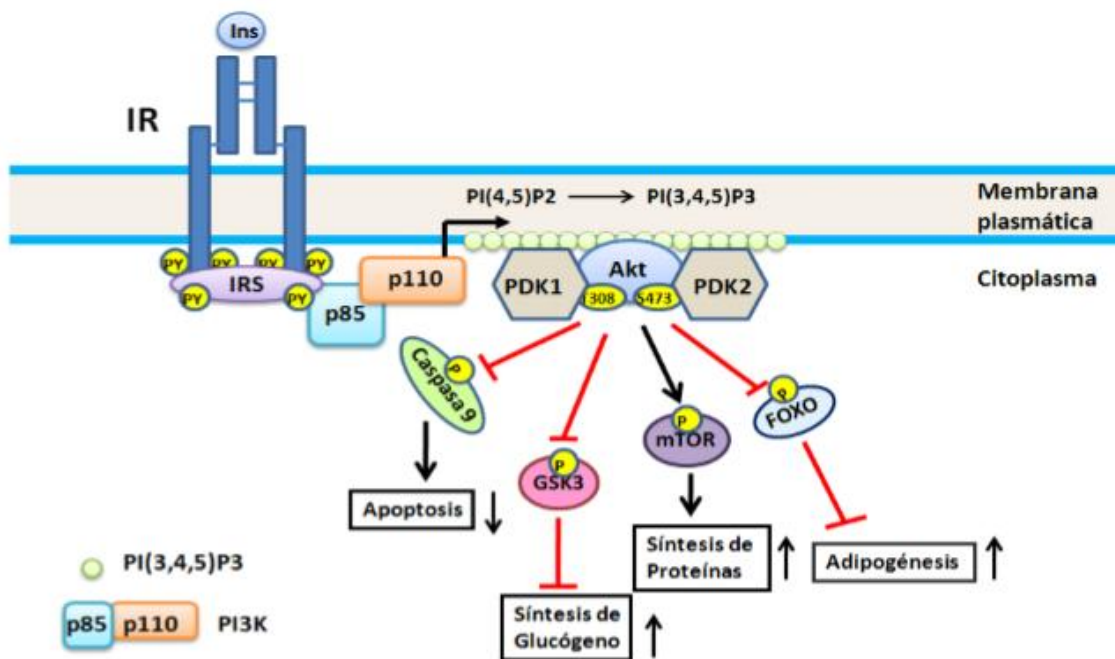


Figura 4. Activación de la vía de la PI3K/Akt por la insulina. (13)

La proteína mTOR participa en el metabolismo y regula la síntesis proteica, ya que detecta nutrientes y favorece que las células puedan proliferar y crecer, esto es esencial en los procesos tumorales, en los que las células pueden proliferar de forma agresiva. Por lo que la activación de mTOR es crucial en el desarrollo de cáncer.

La vía PI3K/Akt, en la que participa mTOR, juega un papel fundamental en el metabolismo del cáncer y la activación descontrolada de esta ruta contribuye a la transformación celular y a la progresión tumoral en varios tipos de tumores. Akt fosforila mTOR por la inactivación del complejo supresor de tumores TSC y activa a mTOR. Este complejo es un heterodímero constituido por TSC1 y TSC2.

Mientras que en la ruta paralela, es la activación del complejo ERK el que inhibe al complejo TSC1/TSC2, activando a mTOR.

mTOR se usa como diana para fármacos anticancerígenos, ya que en ciertos cánceres, la actividad de la proteína mTOR se encuentra aumentada, por lo que se considera diana terapéutica y se han estudiado diferentes fármacos para inactivarla, como el temsirolimus (carcinoma renal), everolimus y sirolimus (evitan rechazo en trasplante de riñón).

La vía de las MAPK es una ruta cancerígena por excelencia, por lo que una persona con cáncer, tendrá activada esta ruta al ser la más mitogénica.

Lo que nos diferencia a una persona no diabética con cáncer de una persona diabética con cáncer es la ruta PI3K/Akt, que continúa con la vía de mTOR. En una situación en la que haya diabetes y cáncer, es la hiperinsulinemia el punto clave, ya que la insulina favorece mucho más la vía PI3K/Akt-mTOR, que se encontrará sobreexpresada. También se encontrará activa la ruta de las MAPK al ser la ruta mitogénica por excelencia, pero la vía PI3K/Akt-mTOR es la que está más favorecida en diabéticos y obesos.

En diabetes, por la ruta PI3K/Akt se activa mTOR y además en todos los cánceres por ERK1/2 se activa también mTOR, por lo que tenemos mTOR doblemente activado y por esto se potencia mucho más la acción de mTOR.

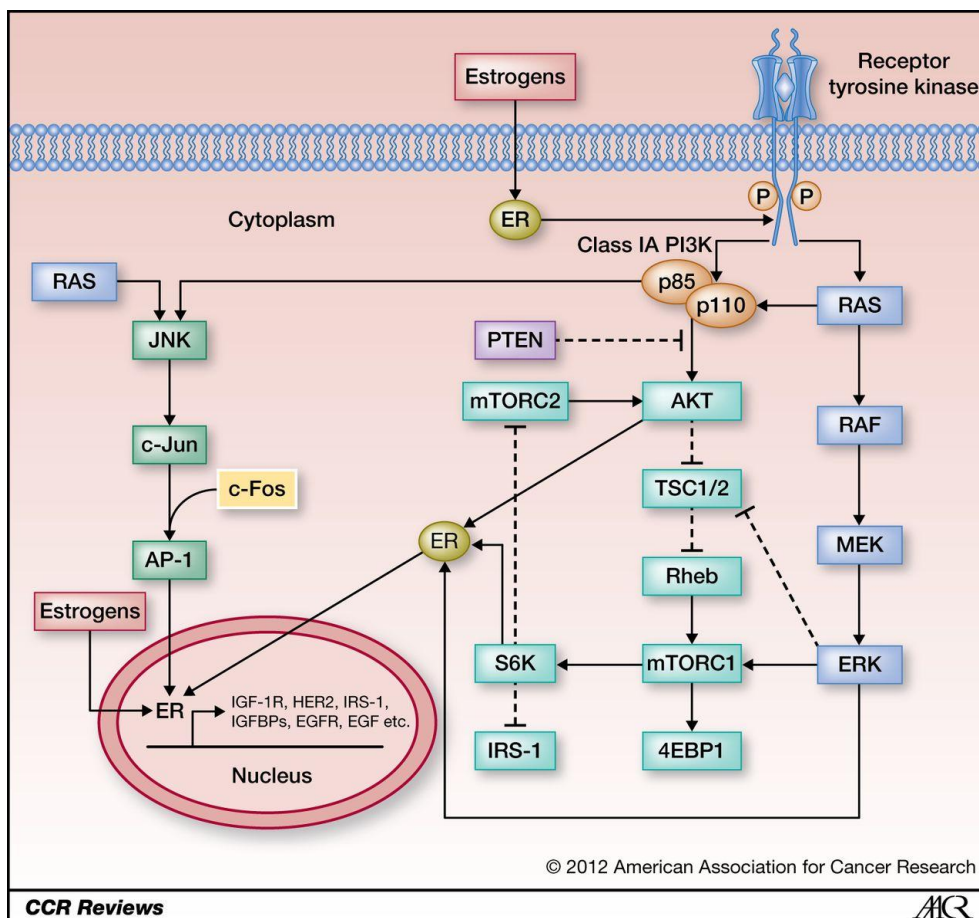


Figura 5. Visión general de la vía PI3K/Akt/mTOR y relación con otras vías relevantes para el cáncer de endometrio. (15)

Tratamientos de diabetes tipo 2 y su influencia en el cáncer:

Tiazolidindionas (TZD) e insulino secretagogos. Las TZD mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina. Se han llevado a cabo diversos estudios (12) pero no aclaran si las TZD aumentan, disminuyen o tienen efecto neutral en el riesgo de padecer cáncer. (11). Con respecto a los insulino secretagogos, algunos autores informan de un incremento de cáncer en personas con DM tratados con sulfonilureas, al compararlo con los que emplean metformina u otras drogas antihiperglucemiantes. Sin embargo, no existen evidencias científicas definitivas que demuestren la relación, por lo que sería necesario realizar estudios que demuestren una asociación no casual. (11)

Incretinas. Presentan una acción insulínica. Son fármacos relativamente nuevos, por lo que sería necesario llevar a cabo estudios a largo plazo que los evalúen para determinar si existe un posible efecto carcinógeno en humanos. (11)

Insulinas. Han sido muchos los autores que han tratado la relación entre el tratamiento con análogos de insulina y el cáncer, ya que se ha observado que este tipo de insulinas, como la insulina glargina (insulina modificada por técnicas de recombinación genéticamente) presenta mayores efectos mitogénicos y metabólicos que la insulina humana, debido a la mayor afinidad por los receptores de insulina y los receptores de IGF-1. También se observó una mayor relación entre cáncer y este tipo de insulinas, comparándolo con aquellos pacientes diabéticos que eran tratados con metformina. (11)(15)

Sin embargo, los estudios llevados a cabo hasta el momento no pueden confirmar ni negar la relación entre insulinas o análogos y el cáncer. Hay que tener en cuenta, que el uso de cantidades elevadas de las insulinas, de cualquier tipo, aumentarían el potencial mitogénico.

Metformina. La metformina se considera el fármaco estrella para el tratamiento de diabetes tipo 2. Consiste en el tratamiento de primera línea, usado solo o en combinación. Se encuentra indicada para el tratamiento de pacientes diabéticos con sobrepeso u obesidad.

Es un insulinoestabilizador, favorece el uso de glucosa por parte de los tejidos que son resistentes a la insulina. Se le adjudican efectos beneficiosos en la prevención y curación del cáncer, ya que inhibe el crecimiento de células cancerígenas, además de incrementar los niveles de adiponectina. Se le adjudica un carácter protector.

Hay estudios que demuestran que en personas con diabetes tipo 2 tratados con metformina disminuyen la mortalidad por cánceres, en comparación con otros fármacos

antihiperglucemiantes. En mujeres con diabetes, tratadas con metformina y que presentaban cáncer de mama que recibieron quimioterapia, se ha confirmado clínicamente una mejor evolución de los mismos.

Los mecanismos que podrían explicar este efecto protector de la metformina frente al cáncer encontramos el incremento de AMPK, mediante la activación de LKB-1 (inhibidor tumoral)(16). Además inhibirá a mTOR mediante la activación del complejo TSC, inhibiendo así la proliferación de células que están estimuladas por insulina, IGF-1 o ambos. Además, la metformina genera un ambiente hipocalórico (restricción calórica) en la membrana, lo que también activa a AMPK. De esta forma, al inhibir a mTOR se consigue el efecto antitumoral.

Existen varias publicaciones que relacionan la diabetes y el cáncer. Diversos estudios (8) publican el aumento de neoplasias en pacientes diabéticos, sobre todo cáncer de páncreas, endometrio, riñón, colon y mama. Se comienza a cuestionar la seguridad de la insulina glargina. Otros estudios demostraban que las sulfonilureas y la insulina aumentaban el riesgo de cáncer en relación con la metformina (*Tabla 1*). (8)

Fármaco	N	HR ajustada
Metformina	6.969	1,0
Sulfonilurea	3.340	1,3 (1,1-1,6)
Insulina	1.443	1,9 (1,5-2,4)

HR: hazard ratio

Tabla 1. Estudio retrospectivo sobre una cohorte de Saskatchewan, Canadá, entre 1993-2001, sobre el riesgo de cáncer en pacientes diabéticos según su tratamiento. (8)

Y otros (*Tabla 2*) (8) demostraban que la metformina mejoraba la supervivencia, de forma que se ha llegado a plantear al coadministración de metformina en quimioterapia.

Exposición (días)	Casos (n = 983)	Control (n = 1.846)	OR no ajustada	OR ajustada
0	547	996	1,00	1,00
1-634	127	282	0,81 (0,64-1,02)	0,80 (0,62-1,02)
635-1.806	143	273	0,93 (0,74-1,17)	0,92 (0,72-1,17)
>1.806	106	295	0,62 (0,47-0,80)	0,56 (0,43-0,74)

OR: odds ratio

Tabla 2. Tiempo de exposición a metformina. Estudio de cohortes entre 1993-2001 sobre una base de datos con registro de diagnóstico en diabetes mellitus 2 en Tayside, Escocia. (8)

6. CONCLUSIONES

La diabetes tipo 2 y el cáncer son dos situaciones patológicas que comparten factores de riesgo comunes. Haciendo incapié en la obesidad, junto con situaciones características de la diabetes tipo 2 como la hiperinsulinemia, hiperglucemia e inflamación, son la base para establecer una evidente relación entre ambas.

La diabetes tipo 2 es un estado de hiperinsulinemia crónica, lo que constituye un factor de riesgo para la iniciación y progresión del cáncer, ya que la insulina se unirá a su receptor para llevar a cabo la acción metabólica y además efectuará una acción mitogénica estimulando el crecimiento y desarrollo celular. La hiperinsulinemia y las concentraciones elevadas de IGF-1 conducen a la sobreestimulación de los receptores de insulina y de IGF-1, así como a sus híbridos, lo que acabará dando lugar a la proliferación celular, provocando cambios mitogénicos que desarrollarán poblaciones celulares cancerosas.

También parece evidente que la administración a pacientes diabéticos de tratamientos que favorezcan la sensibilización a la insulina, como la metformina, y que por tanto, disminuyan las concentraciones séricas de insulina y de IGF-1, constituyen un avance, ya que aportan un carácter protector y disminuyen el riesgo de cáncer. Podrían considerarse tratamientos antiproliferativos y anticancerosos en este tipo de pacientes, ya que inhiben la proliferación de células que estén siendo estimuladas por la insulina y/o IGF-1. Mientras que aquellos fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en aumentar las concentraciones de insulina para controlar la glucemia pueden considerarse un factor de riesgo de cáncer, por ejemplo en el caso de la insulina glargina, la cual por su mayor afinidad por los receptores de insulina y de IGF-1, presenta mayores efectos mitogénicos y metabólicos.

En cualquier caso, sería necesario desarrollar nuevos estudios que profundizarían en el conocimiento y comprensión de los puntos que conectan estas dos patologías, como son los factores de riesgo y los mecanismos biológicos, ya que podría considerarse al cáncer como una complicación crónica de la diabetes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cho NH; Whiting D; Forouhi N; Guariguata L; Hambleton I; Li R et al. *"IDF Diabetes Atlas"* Seventh Edition, International Diabetes Federation (2015) pp. 22-24.
2. OMS.
3. NIH Medline Plus Salud the magazine *"Tres tipos de diabetes"*, NIH Medline Plus Salud the magazine, Winter/Invierno, vol.1, núm 1, (2009) pp.10-11.
4. Edward Giovannucci; David M. Harlan; Michael C. Archer; Richard M. Bergenstal; Susan M. Gapstur; Laurel A. Habel; Michael Pollak; Judith G. Regensteiner; Douglas Yee *"Diabetes and Cancer: A Consensus Report"* vol.60, núm 4, (2010) pp 207-219.
5. National Cancer Institute.
6. Centros para el control y la Prevención de Enfermedades CDC.
7. Publicación del estudio SOS (Swedish Obese Subjects Study).
8. Merino Torres, Juan Francisco: *"Diabetes y cáncer"*. Artículo de revisión.
9. American Cancer Society.
10. Olivares Reyes, Jesús Alberto; Arellano Plancarte, Araceli: *"Bases moleculares de las acciones de la insulina"* Revista de Educación Bioquímica, vol.27, núm.1 (2008) pp. 9-18.
11. Gárciga-Cardoso, Francisco; Licea-Puig, Manuel: *"Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer"*, Revista Peruana de Epidemiología, vol. 16, núm.2, (2012) pp. 69-75.
12. J. Bosch-Barrera, A. Hernández, L.E. Abella: *"La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología"* Anales Sis San Navarra vol.32, núm.3, (2009).
13. P. Machín, Rubén; Rodríguez Díaz, Yurena; C.Vega Hernández, María: *"La ruta mTOR como diana terapéutica"* BioCancer research journal, 3 (2006).
14. Fleming, Angeleen; Noda, Takeshi; Yoshimori, Tamotsu; Rubinsztein, David C: *"Chemical modulators of autophagy as biological probes and potential therapeutics"*.
15. Slomovitz, Brian M.; Coleman Robert L. *"The PI3K/AKT/mTOR Pathway as a Therapeutic Target in Endometrial Cancer"* (2012).
16. Ibet Juárez-Vázquez, Clara; Rosales-Reynoso, Mónica Alejandra *"Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados."*