



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
Diabetes y Cáncer

Autor: Jesús Burillo Maldonado

D.N.I.: 53448381-S

Tutor: Manuel R. Benito de las Heras

Convocatoria: Febrero 2016

INDICE

Resumen	3
Introducción.....	3
La diabetes y el cáncer	3
Objetivos	6
¿Qué relación puede existir entre la diabetes y el cáncer?	6
Material y Métodos	6
Resultados y Discusión.....	7
Factores de riesgo comunes entre la diabetes y el cáncer	7
Mecanismos biológicos y moleculares.....	10
Influencia de los tratamientos antidiabéticos	18
Conclusiones	20
Bibliografía	21

RESUMEN

La diabetes mellitus y el cáncer son dos de las enfermedades de mayor prevalencia a nivel global y cuya incidencia se está incrementando de forma alarmante. Los estudios epidemiológicos sugieren que es posible que exista una conexión entre ambas enfermedades, concretamente, una predisposición de los pacientes diabéticos a padecer cáncer o empeorar en su pronóstico. Esta relación ha sido estudiada en el presente trabajo desde tres puntos de vista, basándose en datos epidemiológicos, meta-análisis y estudios in vitro: los factores de riesgo que ambas enfermedades poseen en común, los mecanismos biológicos subyacentes que explicarían una relación biológica plausible y, de forma más reciente, la influencia de los tratamientos antidiabéticos en el riesgo y/o pronóstico del cáncer. El conocimiento en profundidad de esta asociación permitirá mejorar la prevención y diagnóstico precoz, y abrir nuevas líneas de investigación en busca de nuevas dianas terapéuticas.

Palabras clave: Diabetes, cáncer, receptor de insulina (IR), receptor de IGF-1 (IGF-1R).

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad de carácter metabólico que afecta principalmente al metabolismo glucídico y la homeostasis de insulina en el organismo. Existen una gran cantidad de variantes de esta patología, aunque las más prevalentes dentro de la diabetes son la diabetes mellitus tipo 1 y sobre todo, la diabetes mellitus tipo 2. En el año 2013, se estimaba que había 382 millones de personas que padecían diabetes mellitus, y previsiblemente su número aumentará hasta 592 millones en el año 2035 según la International Diabetes Federation (IDF). Aproximadamente, un 95% de los pacientes padecen diabetes mellitus tipo 2^(1, 2), mientras que cerca del 5% sufren diabetes tipo 1. El resto de variantes se corresponden con tipos minoritarios de diabetes, como la diabetes gestacional o las diabetes monogénicas (tipo MODY).

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por un estado continuo de hiperglucemia, lo cual conduce a una hiperinsulinemia, a una pérdida progresiva de sensibilidad por parte de los receptores de insulina, y finalmente, a la disminución de la secreción de la hormona. La diabetes mellitus tipo 1, por el contrario, es una patología en la que se produce un déficit de secreción de insulina causado por la destrucción de las células β del páncreas.

Las causas mayoritarias que desencadenan la diabetes tipo 2 son la obesidad, la inactividad física, y la dieta como factores ambientales, a los que es necesario sumar la edad y los factores genéticos predisponentes. Es importante remarcar el papel de la obesidad, ya que sus principales características a nivel fisiopatológico (inflamación crónica, hiperglucemia, alteraciones en la secreción hormonal) son aquellas que conducen a establecer el estado “pre-diabético” de resistencia a la insulina y por tanto a la diabetes mellitus tipo 2. Los tratamientos frente a la diabetes mellitus tipo 2 están principalmente enfocados a mejorar el control de la hiperglucemia que no puede llevarse a cabo por la acción de la insulina endógena, y paliar así las complicaciones asociadas que puedan darse. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, por el contrario, deben recibir un aporte externo de insulina para poder regular su estado glucémico, ya que no son capaces de sintetizarla por sí mismos. Aun así, la decreciente sensibilidad a la insulina y la menor secreción, terminan por provocar una necesidad de recurrir ocasionalmente a insulinas artificiales por parte de los pacientes de diabetes mellitus tipo 2. La diabetes es una enfermedad crónica que no tiene cura, pero que con el control adecuado de factores como la dieta y el ejercicio físico, además de los tratamientos farmacológicos, permite a los pacientes no ver alterada su esperanza de vida.

El cáncer es un grupo heterogéneo de patologías, todas ellas caracterizadas por una proliferación anormal e incontrolada de células que generan tumores y grandes daños a nivel local mediante la invasión de los tejidos. Algunos tipos de cáncer, tienen además la capacidad de expandir su crecimiento anormal y migrar a otras zonas del organismo. El cáncer es sin duda la enfermedad más importante del siglo XXI, sustituyendo en ese papel a las enfermedades infecciosas del siglo XX. Generalmente, el cáncer se origina por una mala regulación en los mecanismos de división y diferenciación de la célula, normalmente por un daño en el DNA a causa de un agente externo, o por anomalías en los procesos de replicación. El cáncer es una enfermedad que también posee un fuerte componente hereditario, en especial algunos tipos de cáncer como el de mama. Dichos factores pueden actuar por separado o en conjunto para provocar las primeras mutaciones genéticas que originan el proceso cancerígeno. Existe una gran variedad de tipos de cáncer, normalmente clasificados según el tejido al que afectan; los más prevalentes son el cáncer de próstata, de pulmón, colorrectal, de mama, de hígado, de endometrio, de vejiga y de estómago. En general, la distribución geográfica de los tipos de cáncer está estrechamente relacionada con el estilo de vida y la alimentación: por ejemplo, en Japón, es más común el cáncer de estómago debido al gran consumo de pescado crudo y ahumados.

Según datos de la American Cancer Society (ACS), en 2012 hubo 14,1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de los cuales 8,2 millones murieron a causa del mismo. Se estima que en 2030 la cifra de diagnósticos de cáncer alcance los 21,1 millones de personas, causando la muerte a 13 millones de enfermos⁽³⁾. El cáncer es una enfermedad que puede llegar a superarse, pero solo en determinados casos ya que a pesar de los tratamientos disponibles, muchos tipos de cáncer no tienen un buen pronóstico. En general, el tratamiento puede enfocarse desde varias estrategias: tratamiento quirúrgico, radioterapia, quimioterapia farmacológica, hormonoterapia, inmunoterapia y, recientemente, terapia dirigida.

Desde mediados del siglo XX y durante más de 50 años, los médicos han identificado pacientes con diabetes y cáncer de forma concomitante, sin plantearse una posible conexión entre ambas patologías. En el año 1959, un grupo de investigadores afirmó que tras analizar los datos recogidos en anteriores estudios llevados a cabo, no podía establecerse una evidencia concluyente de asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer⁽⁴⁾. No obstante, los estudios poblacionales hechos durante los años 60 permitieron a *posteriori* identificar una relación entre estas dos enfermedades. Recientemente, estudios poblacionales observacionales y varios meta-análisis han permitido a los investigadores afirmar que existe una relación estadísticamente significativa entre los pacientes que son diagnosticados de cáncer y que padecen diabetes mellitus, predominantemente la tipo 2. Los tipos de cáncer más relacionados con la diabetes fueron el de hígado, mama, endometrio, colorrectal, páncreas y de vejiga. Los datos para algunos tipos de cáncer, como los de origen hematológico o el cáncer de riñón, no son del todo concluyentes. Y, sorprendentemente, si se ha observado una menor incidencia de cáncer de próstata en pacientes diabéticos^(5, 6, 7). Los estudios llevados a cabo para esclarecer si esta relación también se da entre cáncer y diabetes mellitus tipo 1 son aún muy escasos y apenas han arrojado datos que permitan discernir si pudiesen estar de algún modo conectados. Probablemente, el menor número de enfermos de diabetes tipo 1 en el mundo sea una de las principales trabas a la hora de realizar dichos estudios poblacionales. Además de relacionar la incidencia del cáncer con la diabetes mellitus tipo 2, los investigadores también se plantearon si el hecho de padecer dicho trastorno metabólico de forma concomitante al cáncer podría empeorar el pronóstico de esta enfermedad, e incluso llegar a reducir la esperanza de vida de los pacientes. Los resultados de varios estudios epidemiológicos advierten de que la diabetes podría incrementar el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer⁽⁸⁾. Aun así, debido a que la diabetes en sí está asociada con un mayor riesgo de mortalidad, no se ha aclarado todavía si esa mayor mortalidad en pacientes diabéticos con cáncer se debe a que la diabetes mellitus

empeore el pronóstico del cáncer o a la propia mortalidad intrínseca a la diabetes. Un dato a tener en cuenta es que niveles plasmáticos elevados de péptido C (un marcador de resistencia a la insulina) se han asociado con un peor pronóstico en enfermos de cáncer de próstata⁽⁹⁾ y colorrectal⁽¹⁰⁾.

OBJETIVOS

Conforme a los datos que arrojan los estudios epidemiológicos observacionales en diferentes poblaciones, parece haber suficiente significación estadística como para encontrar una evidencia concluyente que vincule la diabetes mellitus y el cáncer. Atendiendo a la variedad de tipos de cáncer que se han visto relacionados con la diabetes, se plantean multitud de aspectos por esclarecer en cuanto al posible nexo de unión entre ambas enfermedades. En este trabajo, y tomando como referencia el consenso llevado a cabo entre la American Diabetes Association (ADA) y la American Cancer Society (ACS) en el año 2010⁽¹⁾, se aborda la relación entre ambas enfermedades desde varios puntos de vista:

- Contemplar los factores de riesgo que son comunes a ambas enfermedades y que podrían establecer una relación indirecta entre ambas.
- Conocer a fondo los mecanismos fisiopatológicos a nivel bioquímico y molecular que podrían establecer una relación biológica plausible para explicar la asociación demostrada en los datos epidemiológicos.
- Explorar la nueva posibilidad emergente del papel que pueden tener los tratamientos antidiabéticos en el riesgo de padecer cáncer y su pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de la literatura en lo que concierne a la investigación de la posible relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. Se han consultado varios artículos científicos de publicación reciente obtenidos mediante bases de datos de libre acceso, como PubMed o Google Scholar. Así mismo, se han consultado datos epidemiológicos y estadísticos en las páginas web de la Asociación Americana de Diabetes y de la Sociedad Americana del Cáncer. Las figuras utilizadas corresponden a la bibliografía citada y a los informes anuales que publican ambas sociedades.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La posible asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer ha sido estudiada con anterioridad desde el punto de vista de sus factores de riesgo comunes. Más tarde, cuando se conocieron los mecanismos moleculares comunes a ambas se especuló con la relación biológica posible entre las dos patologías. Recientemente ha entrado en juego el papel de los tratamientos antidiabéticos en el riesgo de padecer cáncer o empeorar su pronóstico.

1. Factores de riesgo comunes entre la diabetes mellitus y el cáncer.

Los factores de riesgo que son comunes a ambas enfermedades se pueden dividir en modificables y no modificables. Los no modificables son quizá los que representan un papel menor, pero deben ser tenidos en cuenta.

1.1 Factores no modificables.

Edad.

Aunque en algunos tipos de cáncer la tendencia es contraria, generalmente la incidencia de diagnósticos de cáncer aumenta con la edad del paciente, sobre todo en los países desarrollados, donde más del 75% de los pacientes diagnosticados de cáncer superan los 50 años⁽³⁾. La diabetes mellitus tipo 2 es también una enfermedad que generalmente aparece en personas de mediana edad o más mayores, de forma normal, por el envejecimiento normal del organismo y el deterioro de sus funciones. Sin embargo, existe un dato preocupante, y es que la diabetes mellitus tipo 2 está incrementando su incidencia en personas jóvenes⁽²⁾, que no deberían encontrarse dentro de la población diana de esta patología. La explicación a este dato es la creciente epidemia de obesidad en la juventud, especialmente en los Estados Unidos, añadiendo potenciales años de riesgo ante posibles complicaciones y comorbilidades de esta enfermedad, como es el cáncer.

Sexo.

Está claro que al segregar los datos por sexo, los cánceres como el de mama o el de endometrio frente al de próstata no arrojan evidencias significativas. Pero es en aquellos tipos de cáncer que padecen tanto hombres como mujeres donde se ven datos concluyentes, como puede ser en el cáncer colorrectal o en el de hígado. Generalmente, la incidencia de cáncer es ligeramente más elevada en hombres que en mujeres, dato que puede estar sesgado por el mayor consumo de tabaco tradicionalmente en hombres, pero también por el creciente número de diagnósticos de cáncer de mama⁽³⁾.

La diabetes mellitus muestra ligeramente un mayor riesgo de afectar a las mujeres que a los hombres, en lo que puede influir el hecho de que las mujeres tienen más posibilidades de ser diagnosticadas de diabetes mellitus tipo 2 tras sufrir diabetes gestacional⁽²⁾.

Raza / Etnia.

Las diferencias estadísticas de enfermos de cáncer según diferentes razas son dispares, aunque en personas de raza negra parece haber una menor incidencia de cáncer⁽³⁾. A pesar de que es probable que exista una tendencia genética, hay una gran influencia en las características socioeconómicas, el estilo de vida, la alimentación y el medio ambiente. Los países subdesarrollados tienen una menor esperanza de vida debido a las enfermedades infecciosas, por lo que se reduce en gran medida la posibilidad de desarrollar una enfermedad crónica como es el cáncer. Además, los países desarrollados y en vías de desarrollo sufren una mayor exposición a agentes medioambientales contaminantes, un estilo de vida más sedentario y una alimentación más proclive a aumentar el riesgo de padecer cáncer. La diabetes, aunque también posee un componente genético a tener en cuenta, está muy influida por factores socioeconómicos, el estilo de vida, y sobre todo, la alimentación y la actividad física: la obesidad, causa directa de una mala alimentación y una baja actividad física, está directamente relacionada con la aparición de diabetes mellitus tipo 2.

Factores hereditarios.

El 5% de los cánceres tienen un carácter hereditario, debido a mutaciones germinales en genes concretos que aumentan la susceptibilidad de padecer esta enfermedad. Existen en torno a 50 genes asociados a la predisposición al cáncer, y en los últimos años se ha incrementado en gran medida la investigación para potenciar el diagnóstico precoz. En cuanto a la diabetes mellitus 2, hay gran cantidad de proyectos que trabajando con el genoma humano como herramienta tratan de dirimir que genes son potencialmente los más implicados en el desarrollo de la diabetes. Tal y como ocurre en el cáncer, estos genes aumentan la susceptibilidad a padecer la diabetes mellitus 2, pero es su interacción con los factores ambientales (dieta inadecuada, sedentarismo) lo que desencadena la enfermedad.

1.2 Factores modificables.

Sobrepeso y Obesidad.

El sobrepeso y la obesidad, definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) por un IMC superior a 25 y 30 kg/m², respectivamente, conllevan un mayor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer. Algunos meta-análisis recientes establecen que el incremento en el IMC está

directamente relacionado con cáncer de endometrio, de hígado, de páncreas, colorrectal y de mama, además de cáncer de esófago, de tiroides, renal y de vejiga, en menor medida. A pesar de que existen evidencias de que la pérdida de peso está relacionada con una menor incidencia de diabetes mellitus 2, el mismo asunto respecto al cáncer no está tan claro, puesto que la pérdida de peso puede ser un signo de cáncer no diagnosticado⁽¹¹⁾.

Por otra parte, la relación entre la diabetes y la obesidad está bien demostrada a través de numerosos estudios, especialmente el riesgo de padecer prematuramente diabetes mellitus 2 en casos de obesidad severa. Como ya se ha mencionado, la pérdida de peso está relacionada con un menor riesgo de sufrir diabetes mellitus. Todas estas conclusiones refuerzan la hipótesis de que una adecuada prevención de la diabetes pasa por un mayor control del peso corporal a través de la actividad física y la dieta; además, esto contribuye a reducir el riesgo de padecer cáncer.

Dieta.

La gran mayoría de estudios realizados, y las propias recomendaciones de la OMS, asocian hoy en día una dieta baja en carnes rojas y procesadas, embutidos y grasas, y rica en carbohidratos, verduras, frutas y fibra, con un menor riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer (principalmente, el colorrectal)^(3, 10). Es también conocido el efecto protector de las dietas ricas en ácidos grasos monoinsaturados, frutas, verduras y cereales frente a la diabetes mellitus tipo 2, mediante una mayor sensibilización frente a la acción de la insulina^(12, 13). Un gran porcentaje de la dieta, compuesto por alimentos con un alto índice glucémico, está asociado a un mayor riesgo de padecer obesidad y diabetes mellitus tipo 2; el papel de este tipo de dietas en cuanto al riesgo de padecer cáncer no está todavía establecido.

Actividad física.

La actividad física, pilar fundamental en un estilo de vida saludable, ha sido establecida como una de los principales elementos protectores frente a la diabetes mellitus tipo 2, un hecho que se apoya en los resultados de un gran número de estudios como el Diabetes Prevention Program (DPP)⁽¹⁴⁾. Estudios epidemiológicos afirman también que la actividad física podría lograr un menor riesgo de padecer cáncer colorrectal, de mama y de endometrio⁽³⁾. Existen incluso evidencias de que una actividad física mantenida en el tiempo, ayuda a mejorar el pronóstico de algunos tipos de cáncer. La OMS estima que 30 minutos de actividad física de tipo moderado (como caminar) tendría un beneficio positivo en cuanto a la prevención de estas dos patologías.

Consumo de tabaco y alcohol.

La relación existente entre el consumo de tabaco y el desarrollo de cáncer está sobradamente demostrada, sobre todo en el caso de cáncer de pulmón, de traquea o de bronquios. Sin embargo, el tabaco también tiene relación con el cáncer de vejiga, hígado, riñón, de estómago y de cervix. En el caso de la diabetes tipo 2, el consumo de tabaco es una variable independiente, pero sí incrementa el riesgo de padecer algunas complicaciones de esta enfermedad, como los problemas microvasculares o las retinopatías.

En cuanto al consumo de alcohol, está comprobada su relación con el desarrollo y progresión de cáncer de hígado, de esófago, colorrectal y de mama. El aporte excesivo de calorías que supone la ingesta abusiva de alcohol es un factor negativo en el caso de la diabetes mellitus tipo 2, aunque existen evidencias de que un consumo moderado está relacionado con una menor incidencia de diabetes⁽¹⁵⁾.

2. Mecanismos bioquímicos y moleculares de la posible relación entre la diabetes y el cáncer.

La diabetes mellitus y el cáncer son dos enfermedades de compleja etiología y cuyas características fisiopatológicas se desarrollan de forma continuada durante un largo período de tiempo. Ambas suponen una alteración de los mecanismos biomoleculares de regulación del organismo, y dan lugar a un estado patológico en el que confluyen gran cantidad de factores. La hipótesis de que las rutas bioquímicas que se ven alteradas en la diabetes mellitus tipo 2 puedan contribuir de algún modo a originar el proceso cancerígeno de transformación de las células, o que colaboren con la metástasis y proliferación de células tumorales, es una teoría que se encuentra actualmente en estudio y que en un futuro revelará nuevos objetivos para la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento frente al cáncer. Los datos de los que se dispone a día de hoy sugieren una relación biológica más que plausible, basada no sólo en uno, sino en varios elementos.

La carcinogénesis es un proceso multifactorial, en el que se dan lugar múltiples “eventos” genéticos en las células sanas antes de que estas manifiesten el fenotipo de crecimiento incontrolado, invasión y metástasis. Este proceso se puede dividir en varias fases: iniciación (el primer paso irreversible hacia la transformación), promoción (estimulación del crecimiento de dichas células) y progresión (desarrollo de un fenotipo mucho más agresivo que promueve la invasión y metástasis a otros tejidos). La diabetes mellitus tipo 2 es una patología que suele progresar a partir de un estado hipercalórico y de hiperglicemia

continuada que origina una hipersecreción de insulina y una resistencia hacia la misma. Por tanto, puede influir en este proceso neoplásico a través de tres factores: la hiperinsulinemia y la resistencia a insulina, la hiperglicemia y el estado de inflamación crónica que se establece.

2.1 El papel de la insulina, el IGF y sus receptores.

La insulina y sus receptores no sólo tienen efecto sobre el metabolismo glucídico y su regulación, sino que también intervienen en procesos mitogénicos y de regulación de la apoptosis. El receptor de insulina (IR) es un receptor heterotetramero de tipo tirosina-quinasa compuesto por dos subunidades α extracelulares y dos subunidades β transmembrana. Este receptor posee 2 isoformas, la isoforma A (IR-A) y la isoforma B (IR-B), que surgen de la transcripción del gen *IR* en dos mRNA, con la única diferencia de la presencia o ausencia del exón 11, respectivamente. IR-A abunda en tejido de tipo fetal, y su expresión se encuentra aumentada en determinados estados patológicos, como son la diabetes y el cáncer, mientras que IR-B es el receptor mayoritario y se encuentra localizado en los tejidos metabólicamente activos frente a la insulina (hígado, tejido adiposo y músculo). Cuando la insulina se une a las subunidades α , se estimula la actividad tirosina-quinasa intrínseca de las subunidades β , lo que desencadena una cascada de señalización intracelular compuesta por varias proteínas. Aparte de las rutas implicadas en la translocación de GLUT-4 (transportador de glucosa al citoplasma celular), se ven activadas también, a través de las proteínas IRS y AKT, las rutas de señalización de MAPK, mTOR, Grb2/SOS y Bcl-2, implicadas en la proliferación celular, supervivencia de la célula y estimulación de la función anti-apoptótica. Así mismo, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y tipo 2 (IGF-1 e IGF-2) es una hormona cuya principal acción es la promoción de crecimiento y proliferación celular, así como inhibir la apoptosis, en respuesta a la hormona del crecimiento (GH). Su receptor, el IGF-1R, se encuentra localizado en niveles significativos en prácticamente todos los tejidos, mientras que el IR es mayoritario normalmente en músculo, tejido adiposo e hígado. En general, hay poca diferencia en cuanto a los mediadores de la señalización intracelular entre ambos receptores. Debido al elevado grado de homología entre los dos receptores (entre 40 y un 50%), la insulina es capaz de estimular IGF-1R, en tanto que IGF-1 e IGF-2 son capaces de hacer lo propio con IR, lo que potencia el efecto de ambos.

Desde hace varios años, se viene demostrando la sobreexpresión de IR e IGF-1R en células tumorales de forma generalizada en varios tipos de cáncer. En concreto, es relativamente abundante IR con respecto a IGF-1R, y es mayoritaria la isoforma IR-A sobre la isoforma IR-B, caracterizando los fenotipos más agresivos al potenciar más las vías mitogénica y

antiapoptótica. Las células tumorales poseen de forma constitutiva un mayor nivel de entrada de glucosa al citoplasma, en respuesta a las necesidades energéticas del estado canceroso. Por tanto, el papel de la estimulación por parte de la insulina y de IGF-1/2 estaría potenciando los efectos mitogénicos, de proliferación celular y de metástasis. Además del efecto establecido en células ya transformadas, la acción exacerbada de la insulina y el IGF sobre las células sanas puede favorecer la progresión a células malignas. Por tanto, en caso de una hiperinsulinemia establecida, como sucede en la diabetes mellitus tipo 2, este estímulo sería contínuo y constituiría un gran empuje hacia la tumorización de las células. La abundancia del IR en células cancerosas parece explicarse por una sobreexpresión de la proteína HMGA-1, que actúa inhibiendo a la proteína p53, supresora de la actividad de los promotores de expresión génica del IR e IGF-1R.

Como se menciona anteriormente, la isoforma A del receptor de insulina posee una mayor actividad intrínseca de potenciación de la vía mitogénica y antiapoptótica que la isoforma B, probablemente debido a su origen fetal. Así mismo, se sabe que tanto el IGF-1 como el IGF-2 pueden unirse al receptor de insulina gracias a la elevada homología de este con el IGF-1R. Algunos datos obtenidos de cultivos celulares murinos revelan que IGF-2 es más potente que la insulina activando las vías de proliferación celular, mitogénesis y migración celular. Se ha visto que IGF-2 se une con mayor afinidad que la insulina de forma selectiva al IR-A, y además, las células tumorales aumentan su secreción autocrina en el microambiente tumoral. Esto, sumado a la sobreexpresión de IR-A en muchos tipos de cáncer, favorece la “ventaja biológica” que obtienen las células tumorales al favorecer la expresión de ambos elementos. La presencia de una mayor proporción de IR-A ha sido demostrada en varias enfermedades, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2, donde esta isoforma provoca una respuesta menos eficaz frente a la insulina que su homóloga, IR-B, contribuyendo al estatus de resistencia insulínica establecido. Este dato ha sido refutado en individuos que sufren distrofia miotónica de tipo 1 (DM1), patología caracterizada por una resistencia a la insulina y por una sobreexpresión del IR-A en tejido muscular.

Sumado a todo esto, la hiperinsulinemia establecida en la diabetes influye también en la señalización endocrina del IGF. Se ha visto que elevados niveles de insulina en sangre afectan a la síntesis hepática de la proteína de unión a IGF-1 (IGF1BP). Esta proteína actúa como reservorio de la hormona, regulando sus niveles en sangre. La hiperinsulinemia provoca una menor síntesis de IGF1BP-1 e IGF1BP-2, incrementando los niveles de IGF-1 libre activa en

sangre, y favoreciendo por tanto una mayor acción sobre los receptores IGF-1R e IR-A en las células cancerígenas.

Hay que añadir además que gracias a su homología, los receptores IGF-1R e IR son capaces de hibridar entre sí para formar un nuevo tipo de receptor de insulina/IGF-1, el receptor híbrido (HR).

Como ya se ha mencionado antes, el IR y el IGF-1R son receptores heterotetrámeros, y por tanto están formados por dos hemireceptores. A nivel fisiológico, en las células que expresan ambos receptores se ha hallado que IR e IGF-1R pueden hibridar entre sí, formando el receptor híbrido (HR). El papel fisiológico que tienen estos receptores aún no se conoce del todo, y su abundancia depende directamente de la densidad de IR e IGF-1R presente en la célula. En células tumorales, la abundancia de ambos receptores provoca una mayor presencia del HR, algo muy demostrado sobre todo en casos de cáncer de tiroides y de mama. El receptor híbrido une con mucha mayor afinidad IGF-1 que insulina, por lo que la presencia del HR supone sitios de unión adicionales para este factor hormonal en las células tumorales; se ha comprobado en cáncer de tiroides y de mama que se expresa una mayor proporción de HRs que de IGF-1Rs, por lo que el efecto de IGF-1 está principalmente mediado por el HR.

La existencia de dos isoformas del receptor de insulina tiene como consecuencia que también existan varias isoformas de HR, según se produzca la hibridación con IR-A o IR-B, el receptor HR-A o el receptor HR-B. Estudios proteómicos han determinado que las células tumorales expresan en mayor medida HR-A, en consistencia con la mayor proporción de IR-A e IGF-1R que presentan. HR-A es un receptor funcional para insulina, IGF-1 e IGF-2, y además, el IGF-1 se une a este receptor con mucha mayor afinidad que al HR-B. Aunque no se conocen todavía con exactitud los mecanismos intracelulares de señalización que desencadena la acción del HR, hay evidencias que sugieren que los dominios de las subunidades β de estos receptores (pertenecientes al hemirreceptor IR y al IGF-1R) se encuentran fosforilados. Se ha observado que la insulina, actuando sobre HR-A, es capaz de activar la subunidad β correspondiente al IGF-1R, induciendo la fosforilación de Crk-II, un sustrato específico del IGF-1R. Este hecho demuestra que la insulina, uniéndose al receptor HR-A, es capaz de beneficiarse de la capacidad señalizadora de este receptor, puesto que la afinidad de la insulina por el HR-A es mayor que su afinidad por el IGF-1R. Este efecto es considerablemente relevante en tejidos que sobreexpresan HR-A (como los tumorales) y más aún en situaciones de hiperinsulinemia (como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2).

En resumen, está demostrado mediante estudios en modelos animales y ensayos clínicos, que el papel que juega la insulina, el IGF, sus receptores y los receptores híbridos dentro de los mecanismos bioquímicos que influyen en el riesgo de padecer cáncer y/o empeorar su pronóstico es significativo y debe ser estudiado a fondo^(16, 17, 18).

Por último, es necesario destacar otra vía a través de la cual la insulina podría favorecer la progresión de algunos tipos de cáncer. En situaciones de disfunción del tejido adiposo, algo común en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, la actividad de la aromatasa se encuentra incrementada; esta enzima se encarga de la transformación de precursores androgénicos a estradiol, por lo que se produce un desequilibrio entre los niveles de estradiol y progesterona. Además, la hiperinsulinemia provoca una disminución de la síntesis hepática de las globulinas de unión a hormonas sexuales (SHBG); estas proteínas se unen a las hormonas sexuales (estradiol y testosterona) en sangre, actuando como un reservorio. El efecto indirecto de los elevados niveles de insulina tiene como consecuencia una mayor concentración de hormonas sexuales libres en sangre, lo que constituye un factor de riesgo directamente relacionado con algunos tipos de cáncer, como el de mama o endometrio. Sumado a todo esto, la hiperinsulinemia estimula también una mayor síntesis de andrógenos por parte de las glándulas adrenales y de los ovarios en mujeres postmenopáusicas, lo que añade mayor riesgo frente al cáncer de mama en esta población^(11, 17, 20).

2.2 El estado de hiperglucemia.

Al analizar las posibles implicaciones de la diabetes mellitus en el cáncer, no se puede pasar por alto el estado hiperglucémico de los pacientes diabéticos y su influencia en la transformación/proliferación de las células tumorales. Está descrito que el desarrollo del microambiente tumoral requiere unos niveles energéticos anormalmente elevados que las células malignas consiguen a través de la alteración de sus rutas metabólicas y la sobreexpresión de determinados receptores. En pacientes diabéticos, el estado de hiperglucemia podría influir en esta necesidad energética aberrante, según afirma la hipótesis de Warburg⁽²¹⁾, la cual establece que las células tumorales crean una “dependencia” de glucosa al obtener ATP a través de la glucólisis en lugar de hacerlo mediante fosforilación oxidativa. La posibilidad por tanto de que una hiperglucemia no tratada confiera una ventaja biológica a esas células tumorales no se puede descartar. Sin embargo, estudios “in vivo” en el despunte de diabetes mellitus tipo 1 muestran una reducción del crecimiento tumoral en ese estado de hiperglucemia. Los estudios que correlacionan la hiperglucemia con el desarrollo tumoral no necesariamente indican que esa abundancia de glucosa disponible en sangre medie

la relación. La hiperglucemia puede ser un factor indirecto, al provocar una reacción de hipersecreción de insulina, la cual sí favorece el desarrollo tumoral.

Por tanto, no se puede descartar del todo la hipótesis de que el estado hiperglucémico confiera una cierta ventaja biológica a la progresión de tumores en algunos tipos de cáncer, aunque los datos reunidos demuestran un mayor peso de la insulina y sus receptores en este papel^(1, 22).

2.3 El impacto de la inflamación crónica

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que comunmente se asocia con la obesidad o el sobrepeso. De forma relativamente reciente, se ha descubierto que el tejido adiposo es un tejido endocrinamente activo, y no sólo lleva a cabo una función de reserva energética. Este tejido tiene capacidad para influir en la acción de la insulina, y además, secreta un gran número de citoquinas y adipoquinas. Muchos de estos productos de secreción influyen en rutas de señalización proinflamatorias, las cuales pueden verse implicadas en la progresión y transformación de células sanas a células tumorales. La disfunción de este tejido adiposo, algo que se da tanto en la obesidad como en la diabetes mellitus tipo 2, conduce a una hiperactivación de esta señalización proinflamatoria, lo que favorece la progresión del microambiente tumoral. Los principales factores producidos por el tejido adiposo e implicados en esta desregulación son los ácidos grasos libres, las proteínas quimio-atrayentes de monocitos, la interleuquina 6 (IL-6), el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1), la adiponectina, la leptina y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

Existen algunos estudios que afirman la relación inversamente proporcional que existe entre la adiponectina y el riesgo de cáncer de endometrio, de próstata, colorrectal y de riñón. La adiponectina es una adipoquina que, de forma fisiológica, tiene una doble acción protectora. Por un lado, de forma indirecta, incrementa la sensibilidad del tejido adiposo a la insulina, y por el otro, tiene una acción protectora directa mediada por la activación de la AMP-proteínquinasa (AMPK). Esta activación de AMPK estimula la síntesis de p53 y p21, dos proteínas implicadas en la supresión de tumores y la regulación del ciclo celular, respectivamente. Además, la proteína AMPK también actúa fosforilando el complejo de escleriosis tuberosa 2 (TSC-2), y por consiguiente, disminuyendo la actividad de la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR), una proteína de gran importancia en la regulación de la proliferación y muerte celular. La adiponectina también disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que tiene como efecto una disminución de la actividad de la proteína quinasa de MAP (MAPK), y consecuentemente, una inhibición de la proliferación celular. Estudios “in vitro” han comprobado que la adiponectina es capaz de frenar la

angiogénesis tumoral y por tanto el desarrollo de líneas celulares de cáncer de mama, un efecto que parece estar mediado en parte por la activación de las cascadas apoptóticas vía caspasa-3, caspasa-8 y caspasa-9.

Algunos ensayos realizados en ratones transgénicos a los que se les suprime el desarrollo de tejido graso corporal (y por tanto la producción endocrina de adiponectina) pero que sí manifiestan inflamación y resistencia a la insulina, han demostrado ser más susceptibles a la acción de elementos carcinógenos y el consecuente desarrollo de tumores. Estos datos refuerzan la hipótesis del papel protector de la adiponectina, y remarcan la importancia del estado disfuncional del tejido adiposo en la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad a la hora de evaluar el riesgo de padecer cáncer.

La leptina es otra hormona secretada por el tejido adiposo cuya función es la de disminuir el apetito e incrementar el metabolismo energético, y que podría influir en la relación diabetes-cáncer. Debido a que sus niveles se encuentran elevados en individuos con obesidad, se ha asociado esta enfermedad con una resistencia a la acción de la leptina. Aunque no se ha podido demostrar aún la relación de los niveles de leptina con algunos cánceres, sí existe esa relación con el cáncer colorrectal. Cabe destacar que varios tipos de cáncer, entre los que se encuentran el colorrectal, el de mama y el de endometrio, sobreexpresan el receptor de leptina ObR. Existen estudios experimentales en los que se demuestra el efecto mitogénico de la leptina sobre distintas líneas celulares de cáncer. La leptina estimula el crecimiento de células en cáncer de mama, esófago, colorrectal y próstata, pero a su vez lo inhibe en líneas celulares de cáncer de páncreas. Estos efectos mitogénicos parecen actuar a través de las quinasas MAPK y PI-3K, ya que al inhibir ambos factores se inhibe el efecto producido por la leptina. A pesar de estos datos, es necesario investigar más esta adipoquina con respecto a su papel en la progresión tumoral.

Otra de las citoquinas implicadas en la relación de la diabetes con el cáncer es PAI-1. El PAI-1 es un inhibidor producido por adipocitos y células endoteliales del tejido adiposo, y aunque otras células también son capaces de sintetizarlo con otras funciones biológicas (inductor de la fibrinólisis y degradación de la matriz extracelular), afecta a la diferenciación de los adipocitos y a la señalización de la insulina. PAI-1 está directamente implicado en el crecimiento, invasión, metástasis y vascularización de tumores, a través de su interacción con proteínas como la vitronectina, integrinas y otros componentes del sistema activador del plasminógeno uroquinasa (uPA), que regulan la destrucción de la matriz extracelular. Muchos tipos de cáncer relacionados con la obesidad (y por tanto con la diabetes) expresan niveles

elevados de PAI-1, circunstancia que ha sido asociada con la progresión de cáncer de mama, endometrio, colorrectal, tiroides, renal y prostático. PAI-1 no sólo se ha asociado con la progresión de estos cánceres por la producción autocrina de las células tumorales, sino que sus niveles sistémicos se relacionan de forma directamente proporcional con sus efectos pro-tumorales. Se sospecha que como consecuencia del síndrome metabólico, la sobreexpresión de PAI-1 predispone en cáncer de mama a expresar fenotipos más agresivos. Por tanto, se presupone de gran relevancia el rol que juega PAI-1 dentro de la progresión del proceso tumoral.

Es importante señalar la acción del TNF- α y la IL-6 como citoquinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo y que contribuyen a la transformación de células sanas en células cancerígenas. Aunque en un principio al TNF- α se le creía una acción antitumoral, se ha sugerido su relación con la carcinogénesis, principalmente por su influencia en el proceso apoptótico. Al unirse a su receptor, TNF- α desencadena una cascada de señalización que activa el factor nuclear NF- $\kappa\beta$, lo que favorece la expresión de factores reguladores negativos de la apoptosis y por tanto la supervivencia de la célula. En varios estudios experimentales, TNF- α ha sido catalogado como factor pro-tumoral, e incluso se ha visto que algunas líneas celulares tumorales estimulan su producción autocrina. En líneas celulares de cáncer ovárico se ha observado como el TNF- α estimula la síntesis de una red de factores proteicos como VEGF, CXCR4 y CXCL12, los cuales promueven la progresión y supervivencia del tumor. Aunque no se ha discernido sobre sí los niveles sistémicos de TNF- α actúan a través de la misma red de señalización, si se ha demostrado la asociación de esos niveles con un desarrollo temprano de algunos tumores (como los adenomas colorrectales) y la correlación entre la sobreexpresión de TNF- α y un aumento de muertes debidas al cáncer.

La IL-6 constituye otro de los factores implicados en la asociación del cáncer con la disfunción del tejido adiposo y la diabetes. Los niveles de IL-6 se encuentran elevados en la obesidad, y al igual que el TNF- α , se han relacionado sus niveles sistémicos con muertes debidas al cáncer y un mayor riesgo de eventos cancerígenos. Además, la expresión del gen promotor de IL-6 se ha asociado recientemente con cánceres de tipo hematológico. Los efectos de la IL-6 en la proliferación y supervivencia celular parecen estar mediados por la activación del transductor de señal JAK y la vía STAT.

En resumen, tanto la disfunción del tejido adiposo como la hipersecreción de citoquinas proinflamatorias que tienen lugar en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, conducen a un

estado de inflamación crónica que influye positivamente en el riesgo y progresión del cáncer^(1, 11).

3. Influencia de los tratamientos antidiabéticos actuales en el riesgo y la progresión del cáncer.

Hoy en día la línea de actuación de los tratamientos antidiabéticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es frenar y mantener controlada la hiperglucemia para minimizar la mortalidad y comorbilidades de las posibles complicaciones que conlleva este estado. Generalmente, la hiperglucemia de los diabéticos tipo 2 es progresiva, y aún a pesar de estar en tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, muchos pacientes terminan por necesitar de forma concomitante la administración de ciertos tipos de insulinas artificiales debido a la resistencia que se crea frente a la insulina fisiológica. Hasta hace relativamente poco tiempo, los médicos únicamente analizaban algunos factores como el tipo de diabetes, la potencia hipoglucemiante del fármaco o los posibles efectos adversos y complicaciones a la hora de establecer el tratamiento farmacológico adecuado para cada paciente. Recientemente y a causa de los estudios y datos que se están obteniendo, el riesgo frente al cáncer que puedan implicar dichos tratamientos también se está teniendo en cuenta en esa toma de decisión.

3.1 Metformina

Esta biguanida es uno de los tratamientos más extendidos en pacientes diabéticos, ya sea como monofármaco o en asociación con otros. El tratamiento con metformina, de forma general, reduce tanto los niveles circulantes de glucosa como los de insulina, en pacientes hiperinsulinémicos con resistencia a insulina. Aún no se ha conseguido esclarecer por completo el mecanismo por el cual actúa, aunque se piensa que lo hace a nivel hepático reduciendo la secreción de glucosa a sangre. En estudios *in vitro* sobre líneas celulares de cáncer, la metformina ha demostrado inhibir la proliferación celular, reducir la formación de colonias y provocar una parada del ciclo celular. Estos estudios sugieren que la activación inducida por la metformina del AMPK en las células tumorales conduce a una inhibición de la síntesis de proteínas, y por tanto del crecimiento celular. Es necesario destacar el dato de que este efecto anti-tumoral fue más efectivo en roedores sometidos a dieta controlada que en aquellos que recibían una dieta rica en grasas, asociada con hiperinsulinemia y crecimiento tumoral acelerado. Esto quiere decir que el efecto antineoplásico de la metformina tiene menor impacto en pacientes hiperinsulinémicos, como son los diabéticos. Otros estudios realizados en cáncer de mama revelan que la metformina estimula de forma selectiva la muerte de células madre y por tanto contribuye a dotar de mayor efectividad a los

tratamientos antitumorales ya establecidos. A pesar de que estos estudios se han realizado únicamente en modelos animales, los datos que van obteniéndose de los estudios observacionales en pacientes sugieren que los tratamientos con metformina están asociados a un menor riesgo de cáncer y una mejor progresión de la enfermedad. Sin embargo, estos datos podrían verse enmascarados por algunos factores de confusión, como por ejemplo el hecho de que los tratamientos con metformina suelen prescribirse a pacientes recientemente diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 y que no padezcan factores contraindicados para este tratamiento, como pueda ser una funcionalidad renal disminuida o edad avanzada. En resumen, aunque la metformina parece tener un papel prometedoramente antineoplásico, deben llevarse a cabo más estudios poblacionales con pacientes diabéticos y que padezcan cáncer^(1, 6, 17, 18, 22, 23).

3.2 Insulinas artificiales

Existen varios tipos de insulinas modificadas para el tratamiento de los pacientes diabéticos, las cuales generalmente son de acción rápida, acción intermedia y acción larga, según las necesidades del paciente. Los pacientes con diabetes tipo 1 basan su tratamiento en estas insulinas, y cerca del 50% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 terminan por necesitar estas debido a la resistencia a la insulina y a la progresiva pérdida de funcionalidad de las células β pancreáticas. La inyección subcutánea de insulina tiene como resultado niveles de insulina en sangre más elevados que de forma basal, por lo que atendiendo a los datos aportados anteriormente sobre la hiperinsulinemia y el cáncer, teóricamente aplicaría este riesgo, especialmente las insulinas de larga acción, cuya farmacocinética favorece su presencia en sangre de una forma anormalmente prolongada. Existen multitud de estudios que se están llevando a cabo para estudiar el impacto del uso de la insulina glargina (una insulina de larga duración) y un mayor riesgo de padecer cáncer. Esta insulina glargina, además de estar presente en sangre durante más tiempo, posee mayor afinidad para unirse al receptor IGF-1R, por lo que su acción mitogénica es más potente. Aún así, no está del todo esclarecido si existe una diferencia biológica significativa entre la exposición de células neoplásicas a niveles fluctuantes de insulina de forma fisiológica en pacientes diabéticos y con hiperinsulinemia, y la exposición de células neoplásicas a estos efectos sumando la acción de larga duración de insulina exógena. Existen demasiados factores de confusión (como puedan ser el IMC, el grado de control glucémico, la presencia de otros tratamientos hipoglucemiantes, etc.) en estos pacientes, por lo que deben diseñarse más cuidadosamente

estudios epidemiológicos a largo plazo que esclarezcan la posibilidad de una influencia por parte de la insulina exógena administrada en el riesgo de padecer cáncer^(1, 6, 17, 18, 22, 23).

3.3 Otros tratamientos antidiabéticos (tiazolidindionas, incretinas, secretagogos)

Los estudios llevados a cabo sobre la relación de otros tratamientos antidiabéticos en relación al riesgo de padecer cáncer o empeorar su pronóstico arrojan datos no concluyentes sobre si dichos fármacos favorecen o no la progresión de células tumorales. Generalmente, estos tratamientos son de introducción relativamente reciente, o han sido sustituidos en primera línea por metformina, por lo que serían necesarios más estudios a largo plazo que aporten datos para dirimir si realmente podrían influir en el riesgo de padecer cáncer^(1, 6, 17, 18, 22, 23).

CONCLUSIONES.

Es necesario estudiar de forma más profunda de qué manera la forma en la que los factores de riesgo asociados a la diabetes podrían influir sobre la progresión de células sanas a tumorales y sobre el desarrollo de tumores para poder actuar en esa línea de prevención lo antes posible. En cuanto a los mecanismos biológicos, en lo relativo a la insulina, el IGF y sus receptores, es necesario ahondar en el conocimiento del papel que juegan en tejidos que tradicionalmente no son diana de la acción de la insulina y que son propensos a desarrollar tumores, como el tejido mamario, el de colón o el de próstata. Además, la mayor parte de los datos obtenidos en este campo son gracias a estudios *in vitro*, por lo que debe impulsarse su investigación en modelos animales y líneas celulares humanas para una mayor comprensión de estos mecanismos. Sumado a esto, también se debe llevar a cabo estudios sobre el riesgo de una elevada exposición a la acción de la insulina de forma continua y a largo plazo sobre las células, algo que aún no se ha llevado a cabo y que podría permitir a los investigadores descubrir nuevas dianas sobre las que actuar en el tratamiento y prevención del cáncer.

Por último, y atendiendo al creciente número de evidencias, se debe profundizar en la investigación sobre el efecto de los tratamientos antidiabéticos en el riesgo de padecer cáncer, en especial de la metformina, llevando a cabo estudios observacionales de larga duración y ensayos clínicos con pacientes que sufran ambas enfermedades. Con ello, se podrá evaluar mejor el riesgo por parte de los médicos a la hora de establecer el tratamiento antidiabético a determinados pacientes, y potenciar las nuevas posibles dianas terapéuticas de estos fármacos frente al desarrollo tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Nam H C et al. *IDF Diabetes Atlas, 6th Edition*. International Diabetes Federation. 2013.
3. *Global Cancer Facts & Figures, 3rd Edition*. American Cancer Society. 2015.
4. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. *Diabetes and cancer*. New England Journal of Medicine. 1959; 260: 486-488.
5. Liu X, Hemminki K et al. *Cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus and their relatives*. International Journal of Cancer. Agosto 2015. 15; 137(4): 903-910.
6. Chowdhury T.A. *Diabetes and Cancer*. QJM An International Journal of Medicine. 2010; 103: 905–915.
7. Shikata K, Ninomiya T et al. *Diabetes mellitus and cancer risk: Review of the epidemiological evidence*. Cancer Science. Enero 2013. 104; 1: 9–14.
8. Barone BB, Yeh HC et al. *Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. The Journal of the American Medical Association. Diciembre 2008. 17; 300 (23): 2754-2764.
9. Ma J, Li H, Giovannucci E, et al. *Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis*. Lancet Oncology. 2008; 9: 1039-1047.
10. Erbach M, Mehnert H et al. *Diabetes and the risk for colorectal cancer*. Journal of Diabetes and Its Complications. 2012. 26; 50–55.
11. Van Kruijsdijk R, Van der Wall E and Visseren F. *Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. Octubre 2009; 18 (10): 2569-2578.
12. Kastorini CM et al. *Dietary patterns and prevention of type 2 diabetes: from research to clinical practice; a systematic review*. Current Diabetes Review. 2009; 5: 221-227.
13. Vita P, Cardona-Morrel M et al. *Type 2 diabetes prevention in the community: 12-Month outcomes from the Sydney Diabetes Prevention Program*. Diabetes Research and Clinical Practice. Noviembre 2015.
14. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. *The Diabetes Prevention Program (DPP)*. Diabetes Care. 2002; 25: 2165-2171.
15. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *A review of human carcinogens–Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish*. Lancet Oncology. 2009;10:1033-1034.
16. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A & Vigneri, R. *The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases*. Archives of Physiology and Biochemistry. 2008; 114(1): 23-27.
17. Wang T, Ning G & Bloomgarden Z. *Diabetes and cancer relationships*. Journal of Diabetes. 2013; 3: 378-390.
18. Szablewski L. *Diabetes mellitus: influences on cancer risk*. Diabetes / Metabolism Research and Reviews. 2014; 30: 543-553.
19. Shi Y, Hu FB. *The global implications of diabetes and cancer*. Lancet. 2014; 383: 1947-1948.
20. Calle EE, Kaaks R. *Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms*. Nature Reviews Cancer. 2004; 4:579-591.
21. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. *Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation*. Science. 2009; 324: 1029-1033.
22. Handelsman Y, LeRoith D, Bloomgarden Z et al. *Diabetes and cancer: An AACE/ACE consensus statement*. Endocrine Practice. 2013; 19(4): 677-693.
23. Wild SH. *Diabetes, treatments for diabetes and their effect on cancer incidence and mortality: attempts to disentangle the web of associations*. Diabetología. 2011; 54: 1589-1592