



1

Introducción y antecedentes

La **diabetes mellitus** es una enfermedad metabólica caracterizada por un estado de **hiperglucemia**, **hiperinsulinemia** y **resistencia a la insulina** causada principalmente por la obesidad, la inactividad física, la dieta, la edad y los factores hereditarios. En 2013, se estimaba que había **382 millones** de personas diabéticas en el mundo, de las cuales el **95 %** padecían **diabetes mellitus tipo 2**. Su tratamiento va enfocado principalmente al control del estado de hiperglucemia.

El **cáncer** es un grupo de patologías de origen multifactorial cuyas características comunes son una **proliferación y supervivencia celular anormal e invasión de otros tejidos**. El origen del cáncer se encuentra en mutaciones genéticas que se deben a factores ambientales y hereditarios. En el año 2012 se diagnosticaron **14,1 millones de enfermos y 8,2 millones de muertes** por cáncer. Existen muchos tipos de cáncer, algunos de los más frecuentes son el de **próstata**, de **pulmón**, de **mama**, de **endometrio**, **colorrectal** y de **hígado**.

Desde los años 60, se han realizado estudios epidemiológicos para esclarecer una posible conexión entre ambas enfermedades. Recientemente, meta-análisis y estudios "in vitro" han arrojado luz sobre una premisa: **Existe una relación estadística entre la diabetes y el cáncer**. Esta relación afecta a la diabetes mellitus tipo 2 y a algunos tipos de cáncer, como el de hígado, mama, endometrio o colorrectal. La diabetes mellitus tipo 2 podría predisponer a padecer cáncer y empeorar su pronóstico.

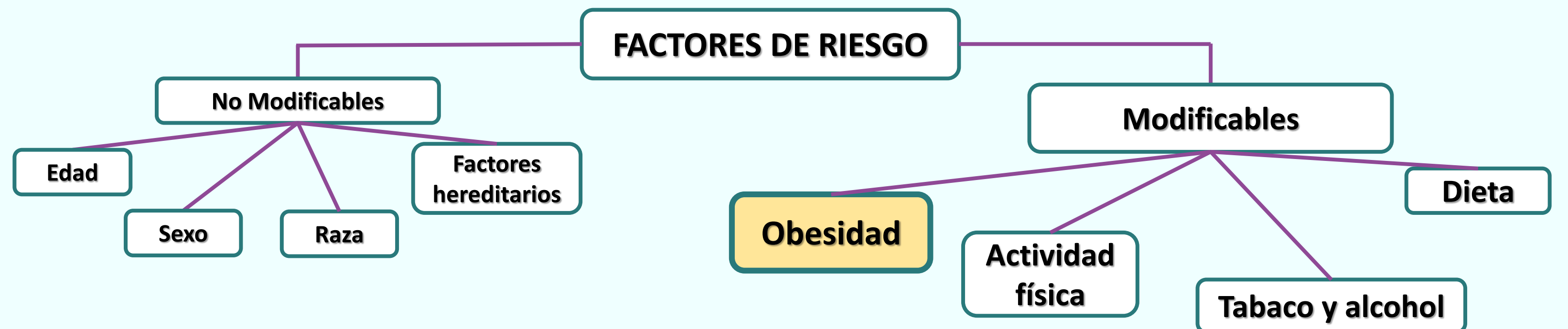
2

Objetivos

- Contemplar los factores de riesgo comunes y analizar su influencia en la relación entre ambas enfermedades.
- Conocer los mecanismos bioquímicos y moleculares que explicarían la conexión biológica de la diabetes con el cáncer.
- Explorar el rol de los tratamientos antidiabéticos en el riesgo y la progresión del cáncer.

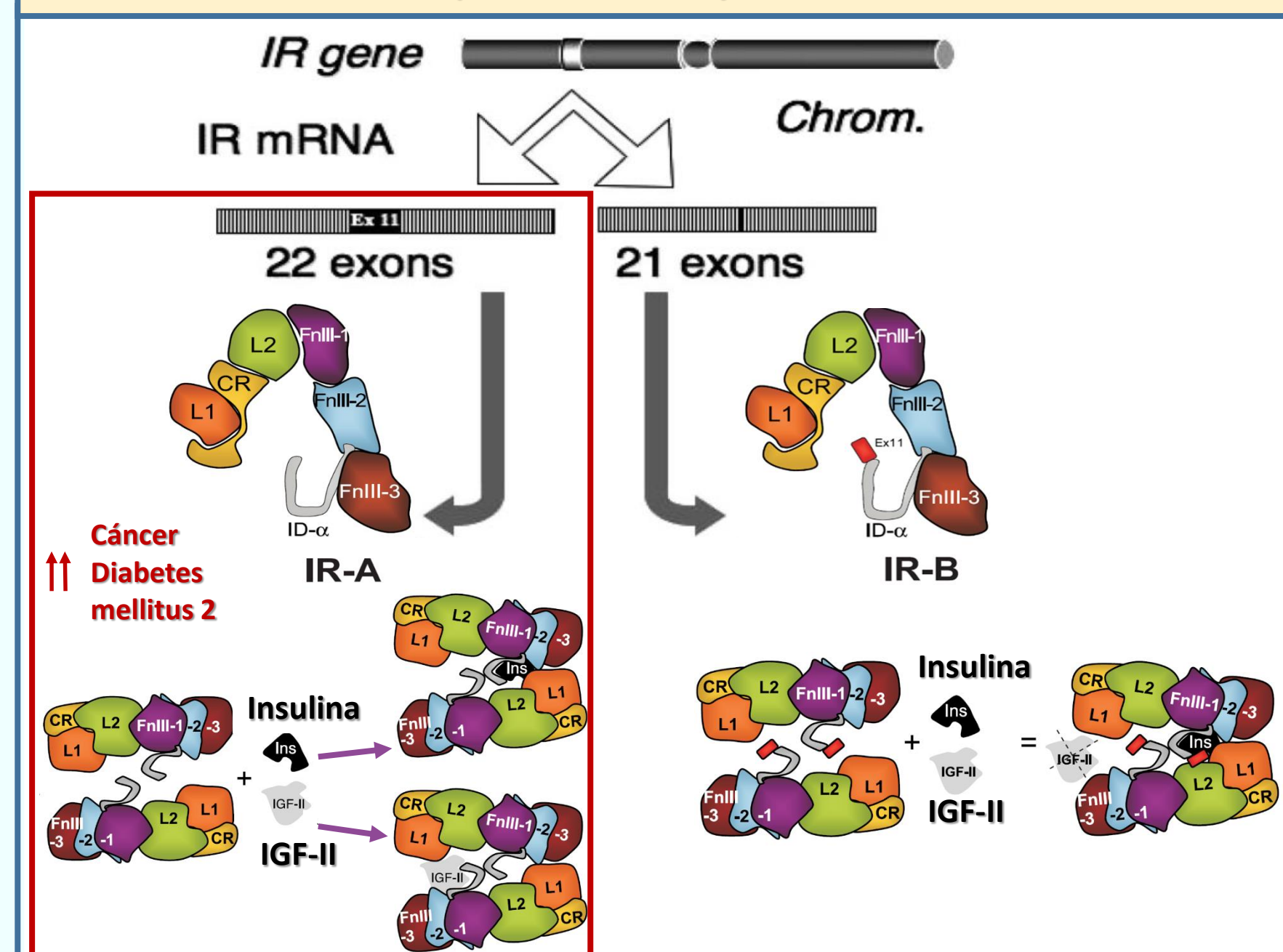
3

Resultados y Discusión

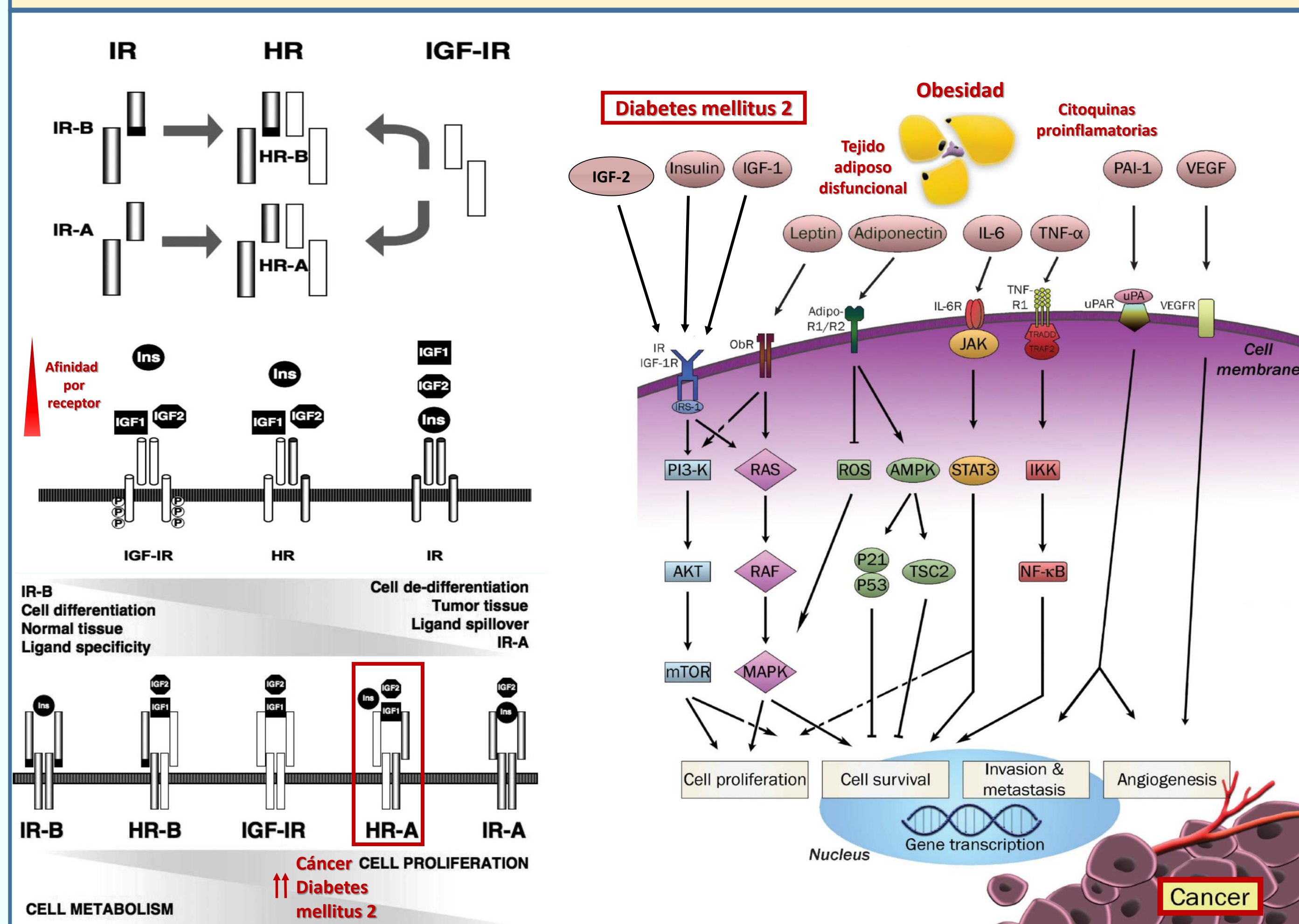


- La isoforma A (**IR-A**) del receptor de insulina potencia la **vía proliferativa, mitogénica y antiapoptótica** al unir la insulina, y especialmente, el IGF-I y el IGF-II.
- El **IGF-II**, cuya acción intrínseca potencia esta señalización pro-tumoral, **se une con más afinidad al IR-A** que la insulina.
- Tanto **IR-A** como **IGF-I** e **IGF-II** se encuentran **sobreexpresados en diabetes mellitus 2 y en cáncer**.
- Los **elevados niveles de insulina** en sangre, característica de los pacientes con diabetes mellitus 2, hiperactivan las rutas bioquímicas que **favorecen la transformación a células tumorales** y la diseminación de estas a otros tejidos.
- El IR-A/IR-B y el IGF-IR son capaces de formar **receptores híbridos (HR)** gracias a su alta homología. El **receptor HR-A** es muy **abundante en células tumorales**, y puede favorecer la señalización cruzada al unir insulina/IGFs → Puede activar la acción proliferativa intrínseca de los IGF al unir insulina: **Insulina, IGF-I e IGF-II potencian las cascadas de señalización pro-tumorales al unirse al HR-A**.
- El **tejido adiposo disfuncional** (característico en la obesidad y la diabetes mellitus 2) ve alterada su secreción de adipocinas y citoquinas pro-inflamatorias. El **déficit de secreción de adiponectina** y los **elevados niveles de leptina**, inhibidor del activador del plasminógeno (**PAI-1**), **IL-6** y **TNF-α** conduce a un **estado inflamatorio** que favorece la **transición a células tumorales** y contribuye a la **supervivencia y expansión de células malignas**.

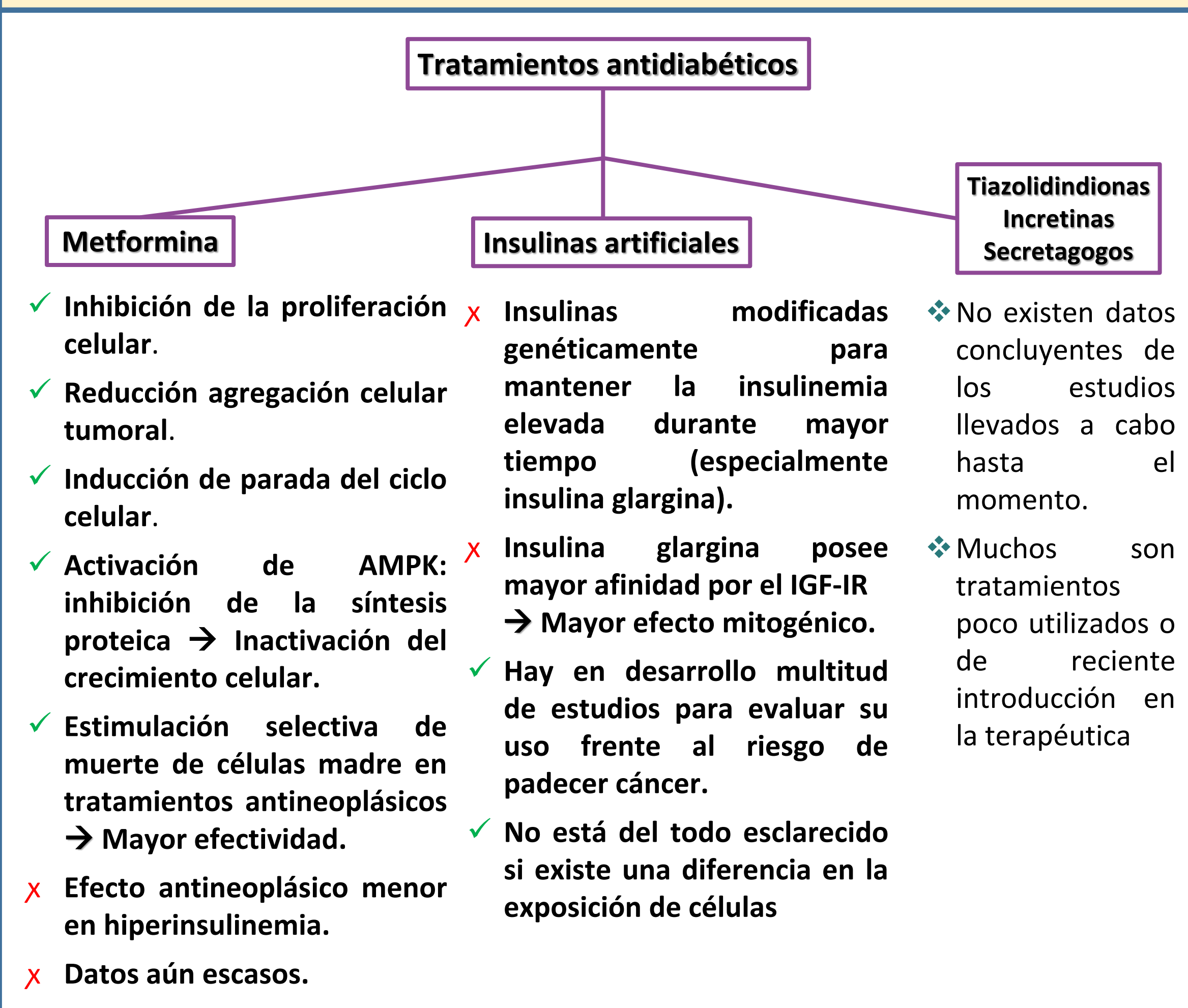
El receptor de insulina y sus isoformas



Papel del receptor híbrido, la insulina, el IGF-1/IGF-2 y el estado inflamatorio en los mecanismos pro-tumorales.



Los tratamientos antidiabéticos y su influencia en el riesgo frente al cáncer.



4

Conclusiones

- Es necesario estudiar de forma más profunda la manera en que los factores de riesgo asociados a la diabetes pueden influir en la progresión de células sanas a células tumorales o en el desarrollo de tumores, para poder establecer líneas de prevención tempranas.
- Se debe ahondar en el conocimiento de los mecanismos bioquímicos y moleculares relacionados con la insulina, el IGF-I y sus receptores, principalmente en tejidos que no son diana de la acción de esta hormona y que son especialmente propensos al desarrollo de tumores, como el tejido mamario, el de colon o la próstata.
- La gran mayoría de los datos obtenidos provienen de estudios epidemiológicos y estudios in vitro. Para avanzar en mayor medida, hay que impulsar la investigación en líneas celulares humanas y modelos animales.
- Los tratamientos antidiabéticos deben ser examinados rigurosamente y continuar en estudio para dilucidar qué potencial riesgo/beneficio frente al cáncer pueden presentar.

5

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.
- Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. *Diabetes and cancer*. New England Journal of Medicine. 1959; 260: 486-488.
- 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.
- Shikata K, Ninomiya T et al. *Diabetes mellitus and cancer risk: Review of the epidemiological evidence*. Cancer Science. Enero 2013. 104; 1: 9-14.
- Erbach M, Mehnert H et al. *Diabetes and the risk for colorectal cancer*. Journal of Diabetes and Its Complications. 2012. 26; 50-55.
- 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.
- Handelsman Y, LeRoith D, Bloomgarden Z et al. *Diabetes and cancer: An AACE/ACE consensus statement*. Endocrine Practice. 2013; 19(4): 677-693.
- Szablewski L. *Diabetes mellitus: influences on cancer risk*. Diabetes / Metabolism Research and Reviews. 2014; 30: 543-553.
- 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.