

Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal: posibles mecanismos moleculares asociados

Clara Ibet Juárez-Vázquez^{1,2} y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso^{2*}

¹Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; ²División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.

Resumen

En este trabajo se presenta una breve descripción de los posibles mecanismos moleculares asociados a la carcinogénesis colorrectal en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre los mecanismos moleculares se encuentra la activación de vías de señalización como la de la insulina, la vía Wnt-β catenina y mammalian target of rapamycin (*mTOR*), que involucran a genes que codifican para factores de crecimiento, citocinas proinflamatorias y oncogenes, por lo que en pacientes con diabetes tipo 2 se debe considerar la utilización de métodos de detección temprana de cáncer colorrectal (CCR) con la finalidad de otorgar un tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2. Cáncer colorrectal. Mecanismos moleculares.

Abstract

This paper presents a brief description of the possible molecular mechanisms associated with colorectal carcinogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus. Among the molecular mechanisms involved is the activation of signaling pathways including: insulin, growth factors similar to insulin, Wnt β-catenin and mTOR, involving genes encoding growth factors, proinflammatory cytokines, and oncogenes. Therefore, in patients with type 2 diabetes, we should consider methods for early detection of colorectal cancer in order to provide timely treatment.

KEY WORDS: Type 2 diabetes mellitus. Colorectal cancer. Molecular mechanisms.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza principalmente por resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemias¹⁻³. Actualmente, es un serio y creciente problema de salud mundialmente debido a sus complicaciones agudas y crónicas. La incidencia de la diabetes mellitus continúa aumentando: en el año 2000 había al menos 171 millones de

diabéticos, y se estima que aumentará hasta los 366 millones en el 2030³.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que pacientes con DM2 presentan un aumento en el riesgo y mortalidad para diferentes tipos de cáncer³, particularmente el CCR ha mostrado un riesgo relativo (RR) de 1.36 (1.23-1.50) y de 1.29 (1.16-1.43) con intervalo de confianza (IC) al 95% respectivamente^{1-3,5}. Específicamente ambas enfermedades comparten factores de riesgo, como la obesidad, el sedentarismo y la dieta alta en grasas saturadas⁵. Por tal motivo se ha planteado la hipótesis de un mecanismo biológico común entre las dos enfermedades, estableciendo la DM2 como un posible factor etiológico para el desarrollo de CCR^{2,5}.

Correspondencia:

*Mónica Alejandra Rosales Reynoso
División de Medicina Molecular
Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Instituto Mexicano del Seguro Social
Sierra Mojada, 800
Col. Independencia, C.P. 44340, Guadalajara, Jal.
E-mail: mareynoso77@yahoo.com.mx
mareynoso@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 30-10-2012
Fecha de aceptación: 30-01-2013

Mecanismos moleculares relacionados con el desarrollo de CCR en los pacientes con DM2

Hasta la fecha se han descrito varios mecanismos moleculares que pudieran explicar la posible relación entre la DM2 y el CCR. Entre los mecanismos moleculares involucrados se encuentra la participación de genes que codifican para factores de crecimiento y sus receptores, genes proinflamatorios y la posible activación de oncogenes.

Factores de crecimiento

En los pacientes con DM2, la hiperinsulinemia es consecuencia de la resistencia periférica a la insulina, la cual se complica con el tratamiento de insulina. Este modelo molecular sugiere que en estado de hiperinsulinemia, el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1), sus receptores y las proteínas de unión ejercen su acción metabólica y al mismo tiempo llevan a cabo un efecto mitogénico a través de la activación de la apoptosis, proliferación y crecimiento de células de colon. Esta es la hipótesis del IGF-1, la cual explica que niveles elevados de insulina e IGF-1 libres promueven la proliferación de las células colónicas, resultando en CCR. De esta forma, las vías de señalización de la insulina y el IGF-1 estarían implicadas en la carcinogénesis colorrectal^{2,5}.

Genes proinflamatorios

En los pacientes diabéticos cuyo control glucémico es inadecuado, una de las principales alteraciones metabólicas es el aumento del estrés oxidativo y la inflamación crónica. En el estado inflamatorio, al reducirse la capacidad antioxidante a nivel intracelular predispone a la transformación maligna. Las altas concentraciones de radicales libres y oxidativos generan especies reactivas de oxígeno (ROS), que pueden dañar el ADN por oxidación directa o al interferir con los mecanismos de reparación del ADN².

Cerca del 80% de los pacientes con DM2 son obesos, por lo que la obesidad está asociada a una alta incidencia y mortalidad por cáncer². El mecanismo por el cual la obesidad aumenta el riesgo de CCR en pacientes diabéticos es a través de factores como la resistencia a la insulina, aumento de marcadores inflamatorios como interleucina (IL) 1 y 6, y factor de necrosis tumoral α (TNF- α)⁵. La molécula TNF- α es producida por el tejido adiposo; además, se sabe

que induce el desarrollo y progresión tumoral al activar al factor nuclear κ B (NF- κ B)². Otra hipótesis propuesta es a través del receptor de proliferación de peroxisomas γ , que se asocia con CCR, debido a mecanismos que incluyen la insulina e inflamación; además, está relacionado con la diabetes *mellitus* y la obesidad⁵.

Activación de oncogenes

Entre las posibles vías oncogénicas se encuentran: la vía de señalización de la proteína cinasa activadora de mitógenos (MAPK), en donde participan la cinasa reguladora de señal extracelular (ERK), la cinasa de fosfatidilinositol 3 (PI3K) y la proteína cinasa B (PKB), que forman parte de la vía de señalización mTOR. Otra vía involucrada sería la Wnt- β catenina, ya que el estado de hiperinsulinemia estimula la fosforilación y activación de la proteína cinasa p21 (PAK-1) en modelos murinos *in vivo*, lo cual sugiere que PAK-1 es una importante conexión entre la insulina y la vía de señalización Wnt, originando la carcinogénesis intestinal⁵. Se ha observado que PAK-1 estimula la expresión de *CCND1*, un gen blanco de la vía Wnt¹. La PAK-1 es una cinasa serina/treonina que se ha involucrado en el desarrollo y metástasis de tumores de intestino y otros tejidos. Se ha observado que estas vías de señalización participan en el mecanismo de acción de la insulina, y por ende, estimulando la expresión oncogénica en células intestinales⁵.

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus y su asociación con cáncer

Recientemente existe controversia con respecto al tratamiento farmacológico con análogos de insulina (insulina glargina), los cuales se ha observado que tienen mayores efectos mitogénicos y metabólicos que la misma insulina endógena, debido a su mayor afinidad por el receptor de insulina. El tratamiento con insulina es distribuido en similares concentraciones en todos los tejidos, de esta manera podría potenciar los efectos de proliferación y sobrevida celular^{2,4}.

Existen reportes en donde se ha demostrado que las sulfonilureas, cuyo mecanismo de acción es aumentar los niveles circulantes de insulina, aumentan el riesgo de cáncer⁴. Por otro lado, en varios estudios se ha demostrado que la metformina tiene un efecto antitumoral², ya que dicha acción se debe al efecto que ejerce sobre la inhibición de la glucogénesis, la lipogénesis, y la glucolisis del músculo esquelético, por

consecuencia se necesita una menor cantidad de insulina para lograr sus efectos metabólicos^{2,4}.

Conclusiones

La diabetes *mellitus* tipo 2 es un estado de hiperinsulinemia crónica, la cual es considerada un posible factor de riesgo que predispone a la iniciación y/o progresión del cáncer. De la misma manera, la diabetes es una enfermedad crónica degenerativa, que, como tal, puede potenciar los procesos de envejecimiento biológicos que conllevan a la carcinogénesis². Tanto en estudios epidemiológicos como experimentales, la diabetes ha sido asociada a una mortalidad temprana por cáncer^{2,4}, por lo que sería importante que dentro de los programas de salud empleados para el seguimiento de los pacientes con DM2 se

estableciera un algoritmo diagnóstico y terapéutico que incluya, además de las enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, dislipidemia, complicaciones micro- y macrovasculares), el seguimiento adecuado para el manejo oportuno del cáncer, sobre todo en los pacientes tratados con análogos de insulina y sulfonilureas.

Bibliografía

1. Sun J, Khalid S, Rozakis-Adcock M, Fantus IG, Jin T. P-21-activated protein kinase-1 functions as a linker between insulin and Wnt signaling pathways in the intestine. *Oncogene*. 2009;28(35):3132-44.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(4):1103-23.
3. Cannata D, Fierz Y, Vijayakumar A, LeRoith D. Type 2 Diabetes and cancer: What Is the Connection? *Mt Sinai J Med*. 2010;77(2):197-213.
4. Godsland IF. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in the development and progression of cancer. *Clin Sci*. 2009;118(5):315-32.
5. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):444-8.