

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

Clara Ibet Juárez-Vázquez<sup>1,2</sup> y Mónica Alejandra Rosales-Reynoso<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal.; <sup>2</sup>División 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- $\beta$  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  $\beta$ -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 hiperglucemia<sup>1-3</sup>. 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 2030<sup>3</sup>.

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que pacientes con DM2 presentan un aumento en el riesgo y mortalidad para diferentes tipos de cáncer<sup>3</sup>, 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<sup>1-3,5</sup>. Específicamente ambas enfermedades comparten factores de riesgo, como la obesidad, el sedentarismo y la dieta alta en grasas saturadas<sup>5</sup>. 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<sup>2,5</sup>.

### 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<sup>2,5</sup>.

### **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 ADN<sup>2</sup>.

Cerca del 80% de los pacientes con DM2 son obesos, por lo que la obesidad está asociada a una alta incidencia y mortalidad por cáncer<sup>2</sup>. 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  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>5</sup>. La molécula TNF- $\alpha$  es producida por el tejido adiposo; además, se sabe

que induce el desarrollo y progresión tumoral al activar al factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)<sup>2</sup>. Otra hipótesis propuesta es a través del receptor de proliferación de peroxisomas  $\gamma$ , que se asocia con CCR, debido a mecanismos que incluyen la insulina e inflamación; además, está relacionado con la diabetes *mellitus* y la obesidad<sup>5</sup>.

### **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- $\beta$  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 intestinal<sup>5</sup>. Se ha observado que PAK-1 estimula la expresión de *CCND1*, un gen blanco de la vía Wnt<sup>1</sup>. 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 intestinales<sup>5</sup>.

### **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 supervivencia celular<sup>2,4</sup>.

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 cáncer<sup>4</sup>. Por otro lado, en varios estudios se ha demostrado que la metformina tiene un efecto antitumoral<sup>2</sup>, ya que dicha acción se debe al efecto que ejerce sobre la inhibición de la glucogénesis, la lipogénesis, y la glucólisis del músculo esquelético, por

consecuencia se necesita una menor cantidad de insulina para lograr sus efectos metabólicos<sup>2,4</sup>.

## 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 carcinogénesis<sup>2</sup>. Tanto en estudios epidemiológicos como experimentales, la diabetes ha sido asociada a una mortalidad temprana por cáncer<sup>2,4</sup>, 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.