



# Diabetes y cáncer ¿es real la asociación?

Duarte MJ<sup>1</sup>, Romero FS<sup>3</sup>, Espinosa LRF<sup>4</sup>, Sánchez RG<sup>2</sup>

## Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es en la actualidad una de las enfermedades con mayor prevalencia. La asociación que muestra con la aparición de algunos tipos de cáncer es preocupante, dada esta prevalencia. Existe un cuerpo de evidencia observacional sólido en cuanto a esta asociación; sin embargo, el peso de cada uno de los factores que parecen implicados no es concluyente y la información, hasta el momento, es contradictoria. Aunque el tratamiento prescrito para el control de los diabéticos parece tener influencia en la aparición de cáncer, en la actualidad aún no hay un consenso formal para emitir algún tipo de contraindicación. El cáncer debe considerarse una de las complicaciones crónicas de la diabetes, por lo que siempre será prudente iniciar escrutinio en este aspecto en todos los diabéticos.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes mellitus, cáncer, tratamiento.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):318-329.

# Diabetes and cancer. Is the association real?

Duarte MJ<sup>1</sup>, Romero FS<sup>3</sup>, Espinosa LRF<sup>4</sup>, Sánchez RG<sup>2</sup>

## Abstract

Type 2 diabetes mellitus currently comprises one of the diseases with the highest prevalence. The association that presents with the appearance of some types of cancer is worrisome given this prevalence. There is a solid body of observational evidence for this association, but the weight of each of the factors that seem to be involved is not conclusive and the information so far is contradictory. Although the treatment prescribed in the control of diabetics appears to have influence on the appearance of cancer, currently still there is no formal consensus to issue some kind of contraindication. Cancer should be considered one of the chronic complications of diabetes, so it will always be prudent to start screening in all diabetics in this aspect.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; cancer; treatment

<sup>1</sup> Jefe de la División de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefa de Enfermeras, Unidad del Niño Quemado. Hospital General Toluca Dr. Nicolás San Juan, Toluca, Estado de México.

<sup>3</sup> Doctora en Investigación Clínica. Jefa de Enseñanza, Delegación Poniente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>4</sup> Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, Ciudad de México.

Recibido: 20 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dr. Jesús Duarte M  
jesusdm3@yahoo.com.mx

## Este artículo debe citarse como

Duarte MJ, Romero FS, Espinosa LRF, Sánchez RG. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? Med Int Méx. 2016 mayo;32(3):318-329.



*“En igualdad de condiciones, la explicación más sencilla suele ser la correcta”*

GUILLERMO DE OCCAM

## ANTECEDENTES

Existe preocupación cada vez mayor acerca de la posible relación entre diabetes mellitus, especialmente del tipo 2, y la aparición de algunos tipos de cáncer. Desde hace muchos años se notó que la diabetes mellitus y el cáncer son enfermedades que coinciden con mucha frecuencia; además, parece que esta coincidencia tiene relación causal.<sup>1</sup>

Se estima que en 20 años, el número de pacientes con diabetes mellitus en todo el mundo será de 380 millones. Por tanto, si la diabetes se asocia con incremento en la incidencia de cáncer, esto tendrá consecuencias sumamente importantes.<sup>2</sup> Desde 1932 se señalaba mayor frecuencia de cáncer en pacientes diabéticos;<sup>3</sup> en 1959, Joslin<sup>4</sup> advertía acerca de esta asociación, y pese a que cada vez existe más evidencia en favor de esta relación, los posibles mecanismos fisiopatológicos y los factores de riesgo implicados aún no se definen del todo.

Hasta el momento los estudios observacionales realizados demuestran que los pacientes con diabetes mellitus no sólo tienen mayor predisposición a padecer algunos tipos de cáncer que la población en general, sino que la mortalidad por cáncer es mayor. Incluso, algunos autores proponen que es prudente considerar al cáncer una nueva complicación (potencial) de la diabetes mellitus.<sup>5</sup>

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina parecen tener un papel más claro en la relación diabetes mellitus 2 y cáncer. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, la relación con el cáncer no parece tan evidente, excepto con el cáncer de ovario, en el que el riesgo parece mayor.<sup>6</sup>

Existe evidencia de que los tratamientos prescritos en el diabético tipo 2 que disminuyen el grado de resistencia a la insulina protegen contra la aparición de algunos tipos de cáncer. Asimismo, los tratamientos que incrementan el grado de insulinemia o interactúan con los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) se relacionan con mayor incidencia.<sup>7,8</sup>

No obstante, aunque la relación entre la diabetes mellitus y la aparición de cáncer, desde el punto de vista observacional, parece sólida, es importante considerar el tiempo necesario para la aparición del cáncer, que es mucho mayor de lo que los estudios epidemiológicos han durado hasta el momento; además de que muchas de esas investigaciones no se diseñaron exprofeso para determinar esta asociación.<sup>5</sup>

## Evidencia observacional

Varios estudios de seguimiento de pacientes con diabetes concluyeron que la relación entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer existe, sobre todo estudios realizados antes de 2009. Sin embargo, factores como el grado de control glucémico, los diferentes tratamientos farmacológicos o la existencia de síndrome metabólico no muestran una asociación constante en los diferentes estudios realizados.<sup>9-11</sup>

En 2006, en una muestra de 6,462 pacientes, Inoue y su grupo<sup>12</sup> encontraron incremento de 27% en la incidencia de cáncer en los pacientes con antecedente de diabetes mellitus 2 (RR 1.27; IC95% 1.14-1.42), sobre todo de los canceres de hígado (RR 2.24; IC95% 1.64-3.04), páncreas (RR 1.85; IC95%, 1.07-3.20) y renal RR 1.92; IC95% 1.06-3.46). La relación es menos evidente en relación con el cáncer de colon y de estómago. En las mujeres, la relación con la aparición del cáncer en pacientes con diabetes mellitus 2 es limitrofe.

En 2005, Swerdlow<sup>6</sup> publicó los resultados de una cohorte de 28,900 pacientes diabéticos tratados con insulina. El riesgo relativo de cáncer estuvo muy cercano a la unidad, excepto para el cáncer de ovario, que resultó de RR=2.4 (IC95 1.22-3.48).

En una cohorte sueca,<sup>13</sup> con 29,187 pacientes y seguimiento de 34 años (1965-1999), se observó incremento en la incidencia de cáncer entre la población de diabéticos (tipo 1) de 20%, con RR de 1.2 (IC95 1.0-1.3).

Asimismo, la población diabética no sólo tiene mayor riesgo de cáncer, sino que la mortalidad también se incrementa.

Uno de los estudios de cohorte más grandes realizados es el de Coughlin, publicado en 2004,<sup>14</sup> en el que luego de un seguimiento de 16 años, se observó que la mortalidad por ciertos tipos de cáncer es mayor en la población de diabéticos que en los no diabéticos.

En un metanálisis publicado en 2010<sup>15</sup> se argumenta que la evidencia hallada es suficiente para concluir que la diabetes mellitus en pacientes con cáncer de mama incrementa el índice de mortalidad en todos los grupos etarios, incluso en cualquier etapa clínica del cáncer. Sin embargo (a criterio de los propios autores), esta asociación está muy lejos de dar luz etiopatológica de esta relación, porque se observó que las pacientes con diabetes mellitus y cáncer tienden a recibir esquemas de tratamiento menos agresivos que sus contrapartes no diabéticas; asimismo, existen más comorbilidades en las pacientes diabéticas y, finalmente, las diabéticas, por su estado de inmunosupresión, tienen más complicaciones durante el tratamiento del cáncer.

El metanálisis realizado por Barone, publicado en 2008,<sup>16</sup> el riesgo relativo de incremento de la mortalidad fue de 1.4 (IC95 1.28-1.55), sobre todo en cáncer de endometrio, mama y de colon.

Sin embargo, es prudente considerar que la relación observada entre diabetes mellitus 2 y cáncer se deba sólo a defectos metodológicos. Los estudios epidemiológicos analíticos observacionales sirven para probar hipótesis para efectos moderados o grandes; sin embargo, para efectos pequeños se requieren estudios a gran escala y con distribución al azar.<sup>10,11,17</sup>

El grado de control glucémico también parece influir en el riesgo de padecer cáncer. Xiling Yang y su grupo, en 2010,<sup>18</sup> luego de seguir una cohorte de 4,623 pacientes, reportaron incremento marcado en la incidencia de cáncer en los pacientes sin administración de insulina en relación con los que la recibían (42.2 vs 10.2 por cada 1,000 personas/año de seguimiento); asimismo, cada punto porcentual de incremento en las concentraciones de HbA1c aumenta el riesgo: riesgo relativo de 1.26 (IC95 1.03-1.55); la administración de insulina tuvo un riesgo relativo de 0.17 (IC 0.09-0.32) en relación con la no administración; sin embargo, existen problemas metodológicos, sobre todo el tiempo de seguimiento que es relativamente corto y que las concentraciones de HbA1c no se recolectaron en todos los pacientes. No obstante, parece que la relación entre hiperglucemia y administración reciente de insulina se asocia con incremento del riesgo y, por otro lado, la administración continuada de la insulina con mejor control glucémico lo disminuye; es probable que la asociación hiperglucemia-concentraciones altas de insulina sean fundamentales para la aparición de cáncer.

En un estudio retrospectivo de 652 pacientes Siddiqui, en 2008,<sup>19</sup> encontró asociación entre las concentraciones altas de HbA1c (mayores de 7.5%) y la existencia de mayor número y tamaño de pólipos adenomatosos colónicos.

La relación entre cada uno de los tipos de cáncer con los que tiene relación la diabetes varía desde

un riesgo un poco mayor a la unidad hasta casi el doble. Existe consistencia en el efecto protector en relación con el cáncer de próstata (Cuadro 1).<sup>1</sup>

### Obesidad y cáncer

Los factores asociados con la obesidad, como la resistencia a la insulina, las concentraciones elevadas de insulinemia y la existencia de un medio proinflamatorio, provocan proliferación celular incrementada, inhiben la apoptosis e incrementan la inestabilidad genómica de ciertas poblaciones celulares.<sup>17,20-22</sup>

La obesidad incrementa el riesgo de muerte y en la actualidad se considera la principal causa prevenible de muerte, incluida la mortalidad por cáncer. Existe una relación evidente del aumento del riesgo de muerte en pacientes con más de 25 kg/m<sup>2</sup> de índice de masa corporal. Los tipos de cáncer con los que existe asociación fuerte son los cánceres endometrial, de vesícula biliar, esofágico (adenocarcinoma), renal, tiroideo, ovárico, de mama y colorrectal. Aunque mantiene significación estadística, la relación es menos fuerte con la leucemia, melanoma, cáncer de

páncreas y linfoma no Hodgkin. Respecto a otros tipos de cáncer (por ejemplo, cáncer de próstata) tiene efecto protector. Asimismo, la mortalidad por cáncer parece incrementarse en la población con obesidad.<sup>23</sup>

### Insulina e IGF-1

Existe relación estrecha entre las concentraciones de insulina, de IGF-1 y la disminución de las proteínas fijadoras de IGF-1. Las concentraciones elevadas de insulina disminuyen las de las proteínas fijadoras de IGF-1, lo que incrementa las concentraciones libres de IGF-1 y 2. Los pacientes obesos y los que padecen diabetes mellitus 2 tienen hiperinsulinemia con las consecuencias descritas. Las acciones mitógenas de la insulina y del IGF-1 se incrementan. Se han demostrado sus acciones procancerígenas de manera independiente de otros factores asociados.<sup>24-26</sup>

Varios estudios encontraron relación estrecha entre el incremento del índice de masa corporal y las concentraciones de insulinemia con la aparición de cáncer, sobre todo el de mama.<sup>18,27</sup>

### Administración de insulinas

El caso de la glarginha ilustra la controversia actual en relación con posibles factores terapéuticos que expliquen la mayor incidencia de cáncer en los pacientes diabéticos.<sup>28</sup> En un estudio realizado en Suecia en 2009, en una población de 114,841 pacientes se observó que sólo el grupo de pacientes con cáncer de mama tuvo una relación evidente con la administración de glarginha (sin que recibieran otro tipo de insulina), el riesgo relativo informado en este estudio fue de 1.99 (IC95% 1.31- 3.03), ningún otro tipo de cáncer mostró relación tan evidente.<sup>10</sup>

Sin embargo, en otro trabajo publicado también en 2009, en Escocia,<sup>11</sup> pero con seguimiento de cuatro años, esta relación no se comprobó, aun-

**Cuadro 1.** Estudios de riesgos comparativos en cuanto a la aparición de cáncer en población diabética<sup>1</sup>

Estudio	Tipo de cáncer	Riesgo
Huxley R, Br J Cancer 2005;92:2076-2098.	Páncreas	1.8 (1.7-1.9)
Larsson SC, J Natl Cancer Inst 2005;97:1679-1687.	Colon	1.30 (1.20-1.40)
Larsson SC, Int J Cancer 2007;121:856-862	Mama	1.20 (1.12-1.28)
Bonovas S, Diabetología 2004;47:1071-1078.	Próstata	0.91 (0.86-0.96)
Friberg E, Diabetología 2007;50:1365-13674.	Endometrial	2.10 (1.75-2.53)
Larsson SC, Diabetología 2006;49:2819-2823.	Vejiga	1.24 (1.08-1.42)

que en el estudio el número de casos de cáncer de mama fue anormalmente alto, situación que los autores atribuyen a sesgos de selección de su muestra.

#### Factores implicados. ¿La asociación es real?

Varios estudios hallaron relación entre la diabetes mellitus tipo 2 y la aparición de varios tipos de cáncer.<sup>29-34</sup> En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 existe mayor secreción de insulina, en un intento compensatorio de mantener concentraciones normales de glucemia; sin embargo, la insulina también tiene funciones como factor de crecimiento. Las células tumorales tienen gran cantidad de receptores de insulina, por lo que la insulina puede favorecer el crecimiento y proliferación de este tipo de células. Los estudios que han intentado hallar una asociación entre los tratamientos basados en la administración de insulina para el control glucémico han dado resultados discordantes. Mientras algunos parecen demostrar una asociación positiva (incluso con evidencia de que la asociación es dependiente de la dosis y que la glargina implica mayor riesgo) entre la administración de insulina y la incidencia de cáncer, otros estudios no han encontrado evidencia clara de esta asociación.<sup>9-11,21,32,33</sup>

Los diferentes tipos de insulina exógena tienen grados distintos de afinidad a los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). La glargina es el tipo de insulina que más afinidad tiene con el IGF-1 y tiene el mayor efecto mitogénico *in vitro*.

La relación entre la administración de glargina y algunos tipos de cáncer es inconstante. El riesgo encontrado va desde no significativo hasta riesgo relativo de 1.44 (IC 1.23-1.67); además, en otros estudios este riesgo es dependiente de la dosis, con dosis de 50 U al día el riesgo es de 1.31 (IC 1.20-1.42).<sup>17</sup>

El caso del cáncer de próstata es muy interesante. En relación con este cáncer, parece que la incidencia es menor entre los pacientes diabéticos, incidencia que se incrementa cuando se administra glargina. Por un lado, los pacientes diabéticos parecen tener incidencia menor de cáncer; además, la administración de insulina diferente a la glargina parece disminuir la probabilidad de cáncer, a diferencia de los que reciben glargina, en los que este efecto protector desaparece y se observa mayor incidencia de cáncer de próstata en pacientes que reciben glargina. Sin embargo, ninguna de estas observaciones tuvo significación estadística.<sup>2,34-36</sup>

Con la información anterior parece que es más probable que la diabetes mellitus en general, pero especialmente la tipo 2, tenga una relación directa con la aparición de algunos tipos de cáncer.

La siguiente pregunta es: ¿cómo se explica esta asociación en términos fisiopatológicos?

Muchos autores piensan que las concentraciones elevadas de glucosa e insulina juegan un papel preponderante. Existe evidencia de una relación directa entre la glucemia y la aparición de cáncer. Hasta el momento las concentraciones de glucosa en ayuno, así como los incrementos en las cifras de glucosa y de hemoglobina glucosilada, muestran relación directa con la aparición de cáncer.<sup>37-40</sup>

Sin embargo, existen estudios que no encuentran diferencia en la prevalencia de cáncer entre los pacientes con tratamiento intensivo para el control de la glucemia y los pacientes que reciben tratamiento convencional; sin embargo, la metodología utilizada muestra defectos para determinar esta relación por sí misma.<sup>19,41-43</sup>

La administración de metformina disminuye la incidencia de cáncer en comparación con la ad-



ministración de sulfonilureas, especialmente en pacientes con concentraciones bajas de HDL.<sup>44-46</sup> Incluso, la metformina se administra como agente coadyuvante en el tratamiento de algunos cánceres, como el de mama y el colorrectal.<sup>44,47</sup>

El problema actual consiste en definir la relación aparentemente clara entre la diabetes mellitus 2 y la aparición de ciertos tipos de cáncer. Esto se complica mucho a la luz de los diseños usados en los estudios observacionales realizados hasta ahora. Parece que la hiperglucemia por sí misma no explica completamente este hecho y es más plausible el papel que juega la hiperinsulinemia y el GFI-1.<sup>48</sup> No obstante, existe una cantidad importante de factores que influyen en la aparición del cáncer y muchos de ellos están implícitos en los pacientes diabéticos; por ejemplo, parece que el grado de control influye en la aparición del cáncer. A mayor concentración de HbA1, el riesgo es mayor; sin embargo, es difícil determinar la participación del tipo de fármaco, la dieta del paciente y muchos otros factores implicados en su estilo de vida y el grado de control glucémico.<sup>19,49-55</sup>

Tal es el problema con los estudios actuales, que Johnson y Edwin argumentan que los estudios observacionales realizados hasta la fecha son parte del problema de hallar esta relación entre diabetes mellitus 2 y cáncer y que están muy lejos de ser la solución.<sup>56</sup>

No obstante, es innegable la evidencia de que los factores epidemiológicos asociados con diabetes se relacionan también con la aparición de cáncer. El Estudio de Salud de Enfermeras, iniciado en 1976 en Estados Unidos, encontró mayor incidencia de cáncer renal entre la población de pacientes diabéticas, riesgo que se incrementaba si la diabetes se asociaba con obesidad e hipertensión. En relación con la glargina, la mayor parte de las pacientes incluidas en el estudio iniciaron la administración de esta

insulina a partir de 2006, por lo que el tiempo de administración es demasiado corto para poder observar alguna relación firme.<sup>21,57-59</sup>

### Fisiopatogenia

La obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y las concentraciones elevadas de IGF-1 mantienen una relación fisiopatológica muy estrecha, sobre todo en la conformación del síndrome metabólico.<sup>57</sup>

Hasta el momento parece claro que la asociación entre diabetes mellitus 2 y cáncer se debe, en general, a las acciones mitogénicas de la insulina y del IGF-1. Normalmente, el IGF-1 se une a las proteínas fijadoras de IGF-1; de estas existen varios tipos, la proteína fijadora IGF-1 tipo 3 une 90% de los IGF-1 y 2.<sup>59,60</sup>

Durante los estados de hiperinsulinemia crónica, los tipos de proteínas fijadoras de IGF disminuyen, lo que genera mayores concentraciones séricas libres de IGF-1 y 2. La obesidad genera resistencia a la insulina y un estado de hiperinsulinemia. Es bien conocida la relación entre obesidad y algunos tipos de cáncer, sobre todo el de mama. Asimismo, la sobreestimulación de los receptores de insulina, sobre todo el del tipo A, junto con la sobreestimulación de los receptores de IGF-1 genera efectos mitogénicos. Los receptores de insulina tipo A y los de IGF-1 están aumentados en la etapa de desarrollo fetal y en las células cancerígenas, lo que parece confirmar que los cambios hormonales observados en la diabetes mellitus 2 y la obesidad tienen relación con la aparición de cáncer. Además, la obesidad y la diabetes mellitus 2 tienen un perfil proinflamatorio en común, que también participa en la génesis de cáncer.<sup>40,61</sup>

Se ha observado una relación muy estrecha entre la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico y la aparición de cáncer.

Sin embargo, en la diabetes mellitus 1 también se observa incremento de los casos de cáncer, aunque la evidencia no es tan fuerte como en la diabetes mellitus 2.<sup>13</sup>

Si bien la diabetes mellitus 2 tiene una asociación muy estrecha con la obesidad y con el síndrome metabólico, en el estudio *Nurse Health Study*, de Estados Unidos,<sup>59</sup> se encontró que el cáncer renal ocurre en el doble de ocasiones en pacientes diabéticas, en comparación con las no diabéticas; en otro estudio con análisis multivariado en el que también se contempló la existencia de obesidad, el cáncer se incrementó en 60% en la población con diabetes mellitus 2, lo que confirma los efectos independientes de la diabetes mellitus 2 en la incidencia de cáncer.

### Mecanismos fisiopatológicos

#### Hiperglucemia

La hiperglucemia por sí sola tiene asociación con la aparición de cáncer menos clara. Sin embargo, esta posible asociación no puede descartarse. Asimismo, el tratamiento antihiperglucemia no tiene suficiente evidencia en el aumento del riesgo, aunque la metformina parece consistente en cuanto a un efecto protector. De tal manera que en la actualidad no hay ninguna contraindicación formal para la administración de cualquiera de los fármacos prescritos para el tratamiento de la diabetes.

Los mecanismos fisiopatológicos que tratan de explicar la asociación entre diabetes mellitus 2 y cáncer son variados. Los factores que ambas enfermedades comparten son muchos y es difícil aclarar una relación específica entre ellos; sin embargo, los estudios observacionales dan sustento a la sospecha de que la hiperglucemia *per se* sea un factor etiológico de la relación diabetes mellitus 2-cáncer.<sup>61</sup> Incluso, la mayor relación parece ser con las concentraciones de glucosa en ayuno.<sup>7,62,63</sup>

Aunque el nivel crónico de hiperglucemia también ha demostrado una asociación interesante, con cada incremento de glucemia de 1 mmol/L, la posibilidad de aparición de cáncer o la mortalidad se incrementa en 10 a 20%, sin importar el género. Los incrementos porcentuales de HbA1c incrementan también la posibilidad de cáncer 1.26 veces (IC 1.03-1.55).<sup>7</sup>

#### El efecto Warburg

El 1924, Otto Warburg demostró la existencia de glucólisis como la principal vía de producción de energía de las células tumorales, en lugar de fosforilación oxidativa, a pesar de concentraciones adecuadas de oxígeno. Esta vía metabólica implica un gasto importante de energía. Está demostrado que las células tumorales metabolizan hasta 200 veces más glucosa que los tejidos normales y que el fenotipo de glucólisis está ampliamente distribuido en las células cancerosas. Según Warburg, las mitocondrias pueden estar dañadas en las células tumorales; sin embargo, este mismo efecto se observa en células en fase de proliferación. Esta situación tiene un significado preponderante porque la mitocondria no sólo realiza la glucólisis aeróbica en las células, sino que también controla los procesos apoptóticos.<sup>47</sup> También se ha demostrado que la dependencia de la glucólisis para la producción de energía es cada vez más marcada según el grado de anaplasia de las células.

#### Hiperinsulinemia

Los diabéticos tipo 2 tienen grados variables de resistencia a la insulina y concentraciones elevadas de insulinemia. La insulina tiene efectos metabólicos, pero también propiedades mitógenas. La insulina se une de manera parcial al receptor membranal de IGF-1, por lo que en estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia los efectos derivados de esta unión se incrementan, sobre todo los de tipo mitógeno.

Además, existe incremento en la forma libre del IGF-1 consecuente a la disminución de las concentraciones de la proteína fijadora de IGF-1. Todos estos eventos conducen a la proliferación, crecimiento y desarrollo excesivos de ciertas poblaciones celulares cancerígenas.

#### *Insulina e IGF-1*

La insulina y el eje IGF-1 tienen un papel determinante y complementario en el metabolismo y crecimiento celular. En cuanto a los efectos en el metabolismo celular, la insulina tiene un efecto principalmente a corto plazo, mientras que el IGF-1 tiene efectos más prolongados, disminuye también la apoptosis y es un factor necesario para la progresión del ciclo celular. Más de 90% del IGF-1 está unido a la proteína fijadora del IGF-1 tipos 1 y 2 (PFIGF-1 y 2), que limita la acción del factor libre. Además, ejerce de manera directa un efecto inhibidor en las células blanco.<sup>17</sup>

Diferentes tipos de células cancerosas expresan receptores para el IGF-1 que, al unirse a ese factor, disminuye de manera importante la apoptosis y favorece la progresión del ciclo replicativo celular. Por lo que sus acciones son fundamentales en lesiones premalignas y malignas. Además, también el IGF-1 tiene acciones de neovasculogénesis.<sup>7</sup>

Asimismo, la insulina también estimula el crecimiento de células normales y cancerígenas. Estos efectos mitogénicos son mediados vía IGF-1, pero se observan cuando las concentraciones de insulina son muy superiores a las fisiológicas; además, las concentraciones de IGF-1 se incrementan en la medida que las concentraciones de insulina también se elevan. Además, la producción hepática de la PFIGF-1 disminuye en la medida que se incrementan las concentraciones de insulina.<sup>62</sup>

El incremento en el índice de masa corporal se asocia con aumento del riesgo de padecer

múltiples tipos de cáncer; a su vez, la obesidad también se asocia con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y formación de citocinas proinflamatorias, que también tienen efectos procáncerígenos.

La disminución de la obesidad asociada con la búsqueda intencionada de cáncer en pacientes con riesgo sigue siendo una estrategia obligada en la práctica clínica.<sup>62</sup>

La hiperinsulinemia tiene ciertos efectos que explican la asociación entre diabetes mellitus 2 y algunos tipos de cáncer. La insulina tiene efectos metabólicos, pero también efectos mitogénicos. Estos últimos se ven incrementados cuando existe resistencia a la acción de la insulina, por lo que los efectos mitogénicos son ampliados como efecto colateral. Los efectos mitogénicos se producen al interactuar la insulina con el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1r) y este receptor se sobreexpresa en las células tumorales. Además, la hiperinsulinemia disminuye las concentraciones de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) unidas a proteínas, por lo que las concentraciones libres de ese factor se incrementan e interaccionan mucho más con su receptor correspondiente. Estos eventos pueden explicar la acción de la insulina sobre la prevalencia, proliferación y crecimiento de lesiones precáncerígenas.<sup>2,17</sup>

Al unir ambos fenómenos podría sospecharse que, en primer lugar, las concentraciones incrementadas de insulina con el aumento consecuente en sus efectos mitogénicos, así como la sobreexpresión y sobreestimulación de los receptores de IFG-1, inician cambios genéticos en ciertas poblaciones celulares.

#### *Fármacos*

Los diferentes tratamientos han mostrado inconsistencias en cuanto a su relación con el

cáncer. Sin embargo, la hiperglucemia junto con hiperinsulinemia favorece la aparición de cáncer, por lo que los fármacos que las disminuyen tienen un cierto efecto protector, mientras que los que las incrementan tienen un efecto predisponente,<sup>2</sup> a excepción de la metformina, que parece tener un efecto protector consistente. Los resultados discordantes pueden explicarse con base en el tiempo. La evolución de la mayor parte de los cánceres requiere un tiempo mucho mayor del que se utiliza como seguimiento en los diferentes estudios observacionales del tratamiento de la diabetes, además de que muchos de estos estudios no se diseñaron para este fin.

La metformina tiene un efecto protector, sobre todo contra el cáncer de colon, hepatocelular y pulmonar;<sup>62</sup> en relación con la tiazolidinedionas, el riesgo de cáncer colorrectal, pulmonar y de mama disminuye,<sup>63</sup> pero es evidente el incremento en el riesgo de cáncer vesical,<sup>64</sup> pero esta relación depende de la dosis acumulada y el tiempo de administración (más de 28 g y más de 24 meses de administración).<sup>65,66</sup>

En relación con las incretinas, debido a que son medicamentos relativamente nuevos, es difícil tener evidencia sólida. Es posible que este tipo de fármacos tenga más relación en una primera instancia con pancreatitis crónica y que esto dé paso al cáncer pancreático. Aún falta evidencia para sustentar estas sospechas.<sup>17</sup>

En relación con las insulinas, los resultados son muy dispares y es difícil sacar conclusiones, por lo que la contribución de las diferentes opciones terapéuticas a la aparición de cáncer es muy limitada, si es que existe. De hecho, no hay una contraindicación formal para la administración de cualquier opción terapéutica para el control del paciente diabético. Las ventajas actuales del tratamiento son mayores que el riesgo leve de padecer algún tipo de cáncer.<sup>17</sup>

## CONCLUSIÓN

La evidencia que sustenta la asociación entre diabetes mellitus 2 y ciertos tipos de cáncer parece sólida. Esta asociación, incluso, puede ser mayor si los estudios epidemiológicos al respecto tuvieran un número mucho mayor de pacientes y el seguimiento también fuera mayor.

La hiperinsulinemia, las concentraciones elevadas de la forma libre del IGF-1 y la sobreestimulación de los receptores de insulina y de IGF-1 provocan cambios mitogénicos que dan paso al desarrollo de poblaciones celulares cancerosas.

La diabetes no sólo se relaciona con la aparición de cáncer, sino que incrementa la mortalidad en los pacientes ya diagnosticados con una neoplasia.

Aunque de manera general no existe suficiente evidencia para contraindicar algún tipo de tratamiento actual para el control de los pacientes diabéticos, parece evidente que, por un lado, la administración de metformina confiere cierto grado de protección contra el cáncer y, por otro, que la asociación hiperglucemia-hiperinsulinemia tiene un papel muy importante en la aparición del cáncer.

Es importante considerar que la obesidad, la resistencia a la insulina o el aumento en las concentraciones de IGF-1 e insulina (o las tres) se asocian con muchos de los cánceres relacionados con la diabetes mellitus que afectan a la población no diabética. Esto sugiere que la hiperglucemia *per se* no sea esencial para la aparición del cáncer. Las concentraciones elevadas de insulina y de IGF-1 tienen una relación más evidente. Sin embargo, el grado de descontrol metabólico se relaciona con la posibilidad de padecer cáncer; esto evidenciado por la relación entre las concentraciones de HbA1c y el riesgo



de cáncer; sin embargo, estos pacientes también tienen con mucha frecuencia cifras elevadas de insulina y, por tanto, de IGF-1, además de bajas concentraciones de la proteína fijadora.

La influencia de los fármacos prescritos para el control glucémico como factor de riesgo de cáncer tiene muchas limitaciones; sobre todo por la dificultad de poder evidenciar efectos individuales en cuanto a la medición del riesgo. Sin embargo, los tratamientos que incrementan la sensibilidad a la insulina y que favorecen la disminución de sus concentraciones séricas, que también disminuyen las concentraciones del IGF-1, además de incrementar la síntesis hepática de la proteína fijadora, disminuyen el riesgo de cáncer.

## REFERENCIAS

1. Chowdhury TA. Diabetes and cancer. QJM 2010;103:905-915.
2. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer 2009;16:1103-1123.
3. Wilson EB, Maher HC. Cancer and tuberculosis with some comments on cancer and other diseases. Am J Cancer 1932;16:227-250.
4. Joslin EP, Lombard HL, Burrows RE, Manning MD. Diabetes and cancer. N Engl J Med 1959;260:486-488.
5. Buysschaert M, Sadikot S. Diabetes and cancer: a 2013 synopsis. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2013;7:247-250.
6. Swerdlow AJ, Laing SP, Qiao Z, Slater SD, et al. Cancer incidence and mortality in patients with insulin-treated diabetes: a UK cohort study. Br J Cancer 2005;92:2070-2075.
7. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. J Nutr 2001;131:3109-3120.
8. Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, Laron Z, Werner H. Insulin analogues display IGF-I-like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. Diabetes Metab Res Rev 2009;25:41-49.
9. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732-1744.
10. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia 2009;52:1745-1754.
11. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia 2009;52:1755-1765.
12. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer, results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med 2006;166:1871-1877.
13. Zendehdel K, Nyrén O, Ostenson CG, Adami HO, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst 2003;95:1797-1800.
14. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. Am J Epidemiol 2004;159:1160-1167.
15. Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, Yeh HC, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2011;29:40-46.
16. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;300:2754-2764.
17. Handelsman Y, Leroith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, et al. Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. Endocr Pract 2013;19:675-693.
18. Yang X, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. Diabetes 2010;59:1254-1260.
19. Siddiqui AA, Maddur H, Naik S, Cryer B. The association of elevated HbA1c on the behavior of adenomatous polyps in patients with type-II diabetes mellitus. Dig Dis Sci 2008;53:1042-1047.
20. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenthal RM, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care 2010;33:1674-1685.
21. Morris PG, Hudis CA, Giri D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1021-1029.
22. Subbaramiah K, Howe LR, Bhardwaj P, Du B, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:329-346.
23. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. Obesity (Silver Spring) 2009;17:796-802.
24. Zhang H, Fagan DH, Zeng X, Freeman KT, et al. Inhibition of cancer cell proliferation and metastasis by insulin receptor downregulation. Oncogene 2010;29:2517-2527.
25. Arteaga CL, Kitten LJ, Coronado EB, et al. Blockade of the type I somatomedin receptor inhibits growth of human breast cancer cells in athymic mice. J Clin Invest 1989;84:1418-1423.

26. Arteaga CL, Osborne CK. Growth inhibition of human breast cancer cells *in vitro* with an antibody against the type I somatomedin receptor. *Cancer Res* 1989;49:6237-6241.
27. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:111-120.
28. Hirose K, Toyama T, Iwata H, Takezaki T, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I and breast cancer risk in Japanese women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003;4:239-246.
29. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 2009;52:2499-2506.
30. Buysschaert M, Buysschaert B. Insulines et cancers (y compris du sein): un synopsis de quatre études contradictoires. *Louvain Med* 2009;128:265-269.
31. Dejgaard A, Lynggaard H, Rastam J, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: a metaanalysis. *Diabetologia* 2009;52:2507-2512.
32. Chang CH, Toh S, Lin JW, et al. Cancer risk associated with insulin glargine among adult type 2 diabetes patients-a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e21368.
33. Ruiter R, Visser LE, van Herk-Sukel MPP, et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55:51-62.
34. Colmers IN, Bowker SL, Tjosvold LA, Johnson JA. Insulin use and cancer risk in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diabetes Metabo* 2012;38:485-506.
35. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetologica* 2010;47:87-95.
36. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomar Prev* 2006;15:2056-2062.
37. Hong SK, Oh JJ, Byun SS, Hwang SI, et al. Impact of diabetes mellitus on the detection of prostate cancer via contemporary multi ( $\geq 12$ )-core prostate biopsy. *Prostate* 2012;72:51-57.
38. Simon D, Charles MA, Lahlou N, Nahoul K, et al. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin level in healthy adult men with low plasma total testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:2149-2151.
39. Frayling TM, Colhoun H, Florez JC. A genetic link between type 2 diabetes and prostate cancer. *Diabetologia* 2008;51:1757-1760.
40. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-841.
41. Stattin P, Björ O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007;30:561-567.
42. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med* 2009;6:1000201.
43. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.
44. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1608-1614.
45. Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce, or have a neutral effect on cancers. *J Am Med Assoc* 2010;303:446-447.
46. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European Prospective Investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:915-919.
47. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029-1033.
48. Pollak MN. Insulin, insulin-like growth factors, insulin resistance, and neoplasia. *Am J Clin Nutr* 2007;86:820-821.
49. Le Roith D. Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-640.
50. Ruiter R, et al. Lower risk of cancer in patients on metformin in comparison with those on sulfonylurea derivatives: results from a large population-based follow-up study. *Diabetes Care* 2012;35:119-124.
51. Yang X, So WY, Ma RC, Kong AP, et al. Low HDL cholesterol, metformin use, and cancer risk in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2011;34:375-380.
52. Skinner HD, et al. Metformin use and improved response to therapy in rectal cancer. *Cancer Med* 2013;2:99-107.
53. Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007;67:10804-10812.
54. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009;8:88-96.
55. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69:7507-7511.
56. Johnson JA, Gale EA. Diabetes, insulin use, and cancer risk: are observational studies part of the solution—or part of the problem? *Diabetes* 2010;59:1129-1131.
57. Joh HK, Willett WC, Cho E. Type 2 diabetes and the risk of renal cell cancer in women. *Diabetes Care* 2011;34:1552-1556.



58. Habel LA, Danforth KN, Quesenberry CP, Capra A, et al. Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3953-3960.
59. Rennehan A, Smith S, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010;375:2201-2202.
60. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *J Am Med Assoc* 2005;293:194-202.
61. Rajah R, Valentini B, Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53 and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 1997;272:12181-12188.
62. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:33411.
63. Colmers IN, Bowker SL, Johnson JA. Thiazolidinedione use and cancer incidence in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2012;38:475-484.
64. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, Johnson JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2012;184:675-683.
65. Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. *BMJ* 2012;344:3645.
66. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-922.

#### AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.