

Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer

Relationship between Diabetes Mellitus and Cancer

Frank Hernández-García^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-0142-0045>

Luis Alberto Lazo Herrera² <http://orcid.org/0000-0003-1788-9400>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Hospital Provincial General Docente “Dr. Antonio Luaces Iraola”. Ciego de Ávila, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna”, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para correspondencia: frank96@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus y el cáncer son dos problemas de salud que afectan a la población mundial. Considerar previamente el riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con diabetes mellitus puede contribuir de manera significativa a su prevención en este grupo de riesgo.

Objetivo: Describir la relación existente entre la diabetes mellitus y el cáncer.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica, entre septiembre de 2019 y marzo de 2020. Se consultaron artículos científicos en Pubmed; la estrategia de búsqueda fue: “diabetes mellitus”[Mesh] OR “diabetes mellitus”[TIAB] OR “diabetes mellitus, type 2”[Mesh] OR “type 2 diabetes mellitus”[TIAB] OR obesity[Mesh] OR obesity[TIAB] OR hyperglycemia[Mesh] OR hyperglycemia[TIAB]) AND (cancer[Mesh] OR cancer[TIAB] OR neoplasia[Mesh] OR neoplasia[TIAB] OR neoplasias[Mesh] OR neoplasias[TIAB] OR neoplasm[Mesh] OR neoplasm[TIAB] OR tumors[Mesh] OR tumors[TIAB] OR tumor[Mesh] OR tumor[TIAB] OR cancers[Mesh] OR cancers[TIAB]). Se consultaron además artículos de SCOPUS, Scielo, LILACS,

Biblioteca Virtual de Salud de Cuba y Google Scholar. Se seleccionaron artículos publicados a partir de 2005, con 63 % de los últimos cinco años (2016–2020). Se trabajó con 51 publicaciones.

Conclusiones: Existe consenso sobre la relación entre la diabetes y el cáncer. La diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, fundamentalmente en las localizaciones de páncreas, riñón, colon y recto y cuerpo uterino, ovarios y mama en la mujer; y factor protector para el cáncer de próstata en hombres. Ambas enfermedades comparten factores de riesgo no modificables (edad y sexo), modificables (dieta, actividad física, alcoholismo, entre otros) y condiciones biológicas (hiperglucemia e hiperinsulinemia).

Palabras clave: diabetes mellitus; diabetes mellitus tipo 2; obesidad; cáncer; neoplasia; tumor.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus and cancer are two health problems affecting the world population. Prior consideration of the risk for cancer development in patients with diabetes mellitus can contribute significantly to its prevention in this risk group.

Objective: To describe the relationship between diabetes mellitus and cancer.

Methods: A literature review was carried out between September 2019 and March 2020. Scientific articles were consulted in *Pubmed*; the search strategy was defined as it follows: “diabetes mellitus”[Mesh] OR “diabetes mellitus”[TIAB] OR “diabetes mellitus, type 2”[Mesh] OR “type 2 diabetes mellitus”[TIAB] OR obesity[Mesh] OR obesity[TIAB] OR hyperglycemia[Mesh] OR hyperglycemia[TIAB]) AND (cancer[Mesh] OR cancer[TIAB] OR neoplasia[Mesh] OR neoplasia[TIAB] OR neoplasias[Mesh] OR neoplasias[TIAB] OR neoplasm[Mesh] OR neoplasm[TIAB] OR tumors[Mesh] OR tumors[TIAB] OR tumor[Mesh] OR tumor[TIAB] OR cancers[Mesh] OR cancers[TIAB]). Articles from *SCOPUS*, *Scielo*, *LILACS*, the *Virtual Health Library of Cuba*, and *Google Scholar* were also reviewed. Articles published from 2005 onwards were selected, with 63% from the last five years (2016-2020). Fifty-one publications were analyzed.

Conclusions: There is consensus regarding the relationship between diabetes and cancer. Diabetes mellitus is a risk factor for the development of cancer,

fundamentalmente en las localizaciones de páncreas, riñón, colon y recto, así como en el cuerpo uterino, ovarios y seno en mujeres; mientras que es un factor protector para el cáncer de próstata en hombres. Ambas enfermedades comparten factores de riesgo no modificables (edad y sexo), factores de riesgo modificables (dieta, actividad física, alcoholismo, entre otros) y condiciones biológicas (hiperglucemia e hiperinsulinemia).

Keywords: diabetes mellitus; diabetes mellitus tipo 2; obesidad; cáncer; neoplasia; tumor.

Recibido: 18/08/2020

Aceptado: 31/10/2020

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrino-metabólica crónica, caracterizada por la elevación de la glucosa en sangre (hiperglucemia); como consecuencia de una deficiencia absoluta en la producción de la hormona insulina por parte del organismo o la incapacidad de este para utilizar efectivamente la que produce, o ambas. Se reconocen cuatro tipos principales de diabetes: tipo 1 (DMT1), tipo 2 (DMT2), diabetes gestacional (DMG) y diabetes de otras causas. La DMT2 es la más común, representa aproximadamente el 90 % de todos los casos y se relaciona con factores de riesgo modificables como la obesidad y el sobrepeso, la inactividad física y las dietas con alto contenido calórico de bajo valor nutricional, entre otros.^(1,2)

La DM es un importante problema de salud pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles seleccionadas por los organismos internacionales para intervenir con carácter prioritario.⁽¹⁾ Según la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), se estima que aproximadamente 463 millones de personas (IC95 %: 369-601 millones) entre 20 y 79 años de edad vivían con diabetes en 2019, para una prevalencia global de 9,3 %. La diabetes estuvo entre las 10 primeras causas de muerte en el mundo. La IDF alerta que de no tomarse medidas y acciones urgentes y suficientes, en 2030 la cifra de enfermos

ascenderá a 578,4 millones (prevalencia global de 10,2 %) y se incrementará en un 51 % para 2045 con 700,2 millones y una prevalencia global del 10,9 %.⁽³⁾ El 50,1 % de las personas con DM no han sido diagnosticadas. La carga económica mundial por DM en 2017 estuvo estimada en 727 billones de USD.⁽²⁾

En 2019, en América Central y del Sur, región de la IDF donde se incluye Cuba, se estimó que vivían 54,8 millones de personas con DM (prevalencia de 12,8 %) y que la cifra aumentaría a 76 millones en 2030 y a 107 6 millones en 2045. La mortalidad se estimó en 243 200 defunciones. Los costes económicos estimados asociados a la DM para esta región fueron de 760,3 billones de USD, con proyecciones de 824,7 para 2030 y 845 para 2045.⁽²⁾

En Cuba, aproximadamente, 1 134 000 personas entre 20 y 79 años viven con DM, de los cuales 445 000 no han sido diagnosticados.⁽²⁾ Al cierre de 2017 y 2018, se registraron 2440 y 2378 fallecimientos, respectivamente, como consecuencia de esta enfermedad, y una prevalencia en este último año de 64,3 pacientes por cada 1000 habitantes.⁽⁴⁾

El cáncer se produce por la acumulación de alteraciones en genes relacionados con la regulación de los procesos de la multiplicación y diferenciación celulares. Es causado habitualmente tanto por factores externos (tabaco, agentes químicos, radiaciones, e infecciones) como por factores internos (mutaciones heredadas, hormonas, condiciones inmunológicas y mutaciones que pueden ocurrir como consecuencia del propio metabolismo).^(5,6,7,8)

El cáncer es uno de los desafíos más importantes para la salud pública. Constituye actualmente la segunda causa de muerte en el mundo,⁽⁹⁾ y ocasionó 9 555 027 decesos en 2018,⁽¹⁰⁾ se estimó que una de cada seis muertes se debió a esta afección.⁽¹¹⁾ Se prevé que el número de casos nuevos pasará de alrededor de 14 millones (en 2012) a más de 20 millones en 2030, y que casi dos tercios de esos casos ocurrirán en los países menos desarrollados.⁽⁸⁾

En Cuba, esta afección también representa la segunda causa de muerte. En el año 2015, su incidencia en el sexo masculino fue de 23 807 casos (tasa bruta de 425,6 por cada 100 000 habitantes) y 20 647 en el femenino (tasa bruta de 366,7 por cada 100 000) y en 2018 se reportaron 45 534 nuevos casos y 26 267 muertes.^(4,11)

La DMT2 y el cáncer son dos enfermedades que tienen factores de riesgo comunes, entre ellos la obesidad y la dieta poco saludable, junto con condiciones

características de la diabetes, como la resistencia a la insulina y la consecuente hiperinsulinemia, la expresión aumentada del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), y otros como la hiperglucemia e inflamación. Estos factores constituyen la base para establecer una posible asociación entre ambas.^(12,13,14,15)

La relación entre DM y cáncer ha sido reconocida en las guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) tras el consenso alcanzado en 2010.⁽¹⁶⁾ Sin embargo, esta declaración ha tenido poco impacto en la asistencia médica. El personal de salud rara vez toma en cuenta que el paciente con diabetes tiene una probabilidad más alta de desarrollar algún tipo de cáncer. Por otro lado, el propio paciente suele desconocer que se encuentra en situación de mayor riesgo para el cáncer y para otras afecciones asociadas a la DM.

El cáncer es una comorbilidad frecuente en pacientes con DMT2.⁽¹⁷⁾ *Pearson*⁽¹⁸⁾ estimó que 5,7 % de los tipos de cáncer incidentes en 2012 en el mundo fueron atribuibles a los efectos combinados de la DMT1 y DMT2 y el alto índice de masa corporal ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$). A nivel mundial, esto ascendió a poco más de 800 000 nuevos casos de cáncer en ese año. Este estudio reveló, además, que más del 20 % de los cánceres de hígado y el 19 % de los de páncreas son atribuibles a estos factores de riesgo de manera independiente. En dicho estudio, suponiendo la no independencia de los factores de riesgo, se estimaron cifras ligeramente más bajas, pero no de manera sustancial.

A pesar de los antecedentes expuestos, todavía es poco conocida entre la comunidad médica la relación entre la diabetes mellitus y el cáncer, cabe entonces preguntarse ¿es real la asociación entre ambas enfermedades? y, en ese caso, ¿cuáles son los factores de riesgo vinculantes? A esta y otras interrogantes procura dar respuesta esta revisión, cuyo objetivo fue describir la relación existente entre la diabetes mellitus y el cáncer.

Métodos

Se realizó un estudio de revisión de la literatura científica, entre los meses de septiembre de 2019 y marzo de 2020. Se consultaron artículos científicos de acceso abierto disponibles en la bases de dato Pubmed; la estrategia de búsqueda utilizada fue: “diabetes mellitus”[Mesh] OR “diabetes mellitus”[TIAB] OR

“diabetes mellitus, type 2”[Mesh] OR “type 2 diabetes mellitus”[TIAB] OR obesity[Mesh] OR obesity[TIAB] OR hyperglycemia[Mesh] OR hyperglycemia[TIAB]) AND (cancer[Mesh] OR cancer[TIAB] OR neoplasia[Mesh] OR neoplasia[TIAB] OR neoplasias[Mesh] OR neoplasias[TIAB] OR neoplasm[Mesh] OR neoplasm[TIAB] OR tumors[Mesh] OR tumors[TIAB] OR tumor[Mesh] OR tumor[TIAB] OR cancers[Mesh] OR cancers[TIAB]).

Se consultaron, además, artículos de SCOPUS, Scielo, LILACS, Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de Cuba y Google Scholar. Se seleccionaron artículos publicados a partir de 2005, con 63 % de los últimos cinco años (2016-2020). Se consideraron todos los trabajos disponibles en idioma español e inglés. Se excluyeron los resúmenes y las actas de congresos.

De igual manera, se revisaron las referencias de los artículos encontrados, con el fin de hallar otros estudios con atributos favorables para ser considerados en la revisión. En esta investigación se incluyeron trabajos originales y de revisión, metaanálisis (por su capacidad de resumir evidencia científica de varios estudios), investigaciones de caso-control y cohortes, así como guías de consenso y documentos de resumen de organizaciones oficiales. En total se trabajó con 51 publicaciones.

Desarrollo

Diabetes mellitus y riesgo de cáncer

La DM está asociada al desarrollo de cáncer de diferentes localizaciones, tanto en hombres como mujeres. La tabla 1 resume los hallazgos principales de las publicaciones consultadas donde se ha encontrado asociación o no entre la DM y el cáncer.

Dentro de las localizaciones de cáncer asociadas la DMT2 se encuentran las de páncreas, riñón, colon y recto para ambos sexos; y cuerpo uterino, ovarios y mama en el caso específico de la mujer, ^(19,20,21,22,23,24,25) aunque no todos los estudios coinciden en la relación entre este último y la diabetes, pero sí entre esta y el estadio clínico TNM del tumor. ⁽²⁵⁾

El cáncer de pulmón también se ha asociado a la existencia de DM previa a su aparición, ⁽²⁶⁾ pero no todos los estudios confirman dicha relación. ^(18,27) La diabetes

confiere además un riesgo mayor para las mujeres en los cánceres orales, riñón y leucemia, y menor riesgo para el de hígado.⁽²⁸⁾

Un caso especial es el cáncer de vejiga, donde existe asociación general entre este y la enfermedad diabética. Sin embargo, al evaluar el riesgo específico para la mujer con DM, este riesgo desaparece.⁽²⁹⁾ En un metaanálisis que incluyó 22 cohortes y 8 559 861 pacientes, la relación entre la diabetes y el cáncer gástrico no fue positiva.⁽³⁰⁾

Por otro lado, algunos estudios han encontrado menor riesgo de cáncer de próstata. En un metaanálisis que incluyó estudios observacionales con un total de 8,1 millones de participantes, se observó un decrecimiento del 14 % del riesgo.⁽³¹⁾ Este resultado está sustentado por estudios genéticos previos, donde a mayor riesgo de DMT2 menor riesgo de cáncer de próstata, en lo que puede estar involucrada la reducción de los niveles de testosterona en la diabetes.⁽³²⁾

Son muchas las otras localizaciones de cáncer, si bien no todas las posibles, en las que ha sido evaluada su asociación con la diabetes. Asimismo, la mayoría de los estudios encontrados solo evalúan la relación con la DMT2, o en su defecto no establecen diferencias entre los tipos de diabetes. Por tanto, no podría asumirse que la asociación entre DMT1 y cáncer sea inexistente y queda pendiente realizar estudios confirmatorios en este sentido, así como en los tipos de cáncer cuya relación con la diabetes sea controversial o no haya sido totalmente dilucidada. El cáncer también se reporta como una comorbilidad frecuente en pacientes que padecen una DM. En un estudio realizado en 36 unidades de medicina familiar en México, el cáncer se presentó como comorbilidad en 6456 (2,1 %) pacientes con diabetes. En ese mismo estudio, la prevalencia de cáncer se asoció con todas las complicaciones y con otras comorbilidades de la DMT2, con excepción de la enfermedad cerebrovascular.⁽¹⁷⁾

Tabla 1- Asociaciones de la diabetes mellitus con el cáncer referidas en las publicaciones revisadas

| Localización del cáncer | Asociación (Sí/No) | Tipo de diabetes | Tipo de estudio | Población | Resultados | Comentario | Referencia |
|-------------------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------|------------|------------|------------|
|-------------------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------|------------|------------|------------|

| | | | | | | | |
|---|----|---------------------------------|--|--|--|---|----|
| Diferente localización (hígado, páncreas, colon, recto, vejiga, cuerpo uterino) | Sí | DMT1, DMT2 y otras causas de DM | Cohorte, de cuatro años de seguimiento | 383 799 controles y 23 358 casos con DMT2 y 121 con DM de otras causas; 20-84 años. | IRR = 1,22 [IC95 %: 1,15-1,29] Hombres: IRR = 1,21 [IC95 %: 1,11-1,31] Mujeres: IRR = 1,28 [IC95 %: 1,16-1,42] | El riesgo fue aumentado además para el uso de insulina sola o en terapia combinada con hipoglucemiantes orales, así como la duración de la diabetes hasta 10 años de diagnóstico. | 19 |
| Páncreas | Sí | DMT2 | Metaanálisis: 36 estudios (17 casos- controles y 19 cohortes o anidados de casos y controles). | 9220 pacientes. | OR=1,82 [IC 95 %: 1,66-1,89] p=0,002 para casos-control p=0,05 para los cohortes | El riesgo de malignidad fue 50 % mayor para los pacientes con diagnóstico reciente de diabetes (<4 años) en comparación con los que tenían ≥5 años. | 20 |
| Riñón | Sí | DMT2 | Cohorte retrospectiva, tres años de seguimiento | 998 728 participantes (11 5655 con DMT2 y 883 073 no diabéticos), sin diagnóstico de cáncer previo; límite de edad no especificado | OR = 1,7 [IC95 %: 1,3-2,1] p <0,01* | Adicionalmente, para cada año de duración de la diabetes el riesgo aumentó en un 10 %. | 21 |
| Colorrectal | Sí | DMT2 | Metaanálisis: 29 estudios (21 cohortes y 8 casos-control). | 29 366 casos de CCR en los casos-control; 77 723 casos identificados de CCR en las cohortes; de ambos sexos. Límite de | Hombres: RR =1,29 [IC95 %: 1,19-1,39] p=0,01 Mujeres: RR=1,34 [IC95 %: 1,22-1,47] p=0,02 | La DMT2 se asoció con un incremento moderado del riesgo de CCR. El riesgo fue mayor en los estudios caso-control. | 22 |

| | | | | | | | |
|------------|----|-----------------|---|---|--|--|----|
| | | | | edad no especificado. | | | |
| Endometrio | Sí | DMT1 y DMT2 | Metaanálisis: 22 estudios (9 cohortes y 13 casos-control) | 22,392 controles y 7698 casos de cáncer de endometrio. Sin límites de edad. | RR=1,72 [IC95 %: 1,48-2.01] p = 0,000 | Al realizar ajuste de variables confusoras como el IMC, la asociación continuó siendo positiva. | 23 |
| Ovario | Sí | No especificado | Metaanálisis: 14 cohortes con un tiempo de seguimiento entre 3,5 y 15 años. | 3 708 313 mujeres con 5534 casos de cáncer de ovario; con edades medias entre los 44 y 62,6 años. | RR = 1,19 [IC95 %: 1,06-1,34] p = 0,004 | No se especificó el control de variables confusoras como el uso de ACO y antecedentes ginecoobstétricos. | 24 |
| Mama | Sí | No especificado | Caso-control | 123 mujeres con cáncer de mama y 369 controles; 25-70 años. | OR=3,35 [IC95 %: 1,02-11,01] p=0,047 | El resultado se muestra para el análisis univariado, en el multivariado no se encontró asociación. | 25 |
| Pulmón | Sí | DMT2 | Cohorte | 494 002 hombres y 502 948 mujeres, sin diagnóstico de cáncer previo, diagnosticados en el transcurso del año 2005 | Hombres: RR=5,60 [IC95 %: 4,65-6,75] Mujeres: RR=5,60 [IC95 %: 4,48-7,01] | El estudio evaluó además el uso de insulina como factor de riesgo, siendo negativa la relación entre esta y el cáncer. | 27 |
| Vejiga | Sí | DMT2 | Metaanálisis: 29 cohortes (18 evaluaban incidencia y 11 mortalidad). | No especificado. | RR=1,29 [IC95 %: 1,08-1,54] p<0,0001 Hombres: | La DM se asoció a mayor riesgo de cáncer de vejiga. La asociación en mujeres no fue positiva. | 29 |

| | | | | | | | |
|----------|----|-----------------|---|--|---|--|----|
| | | | | | RR=1,36[IC95 %: 1,05-1,77] Mujeres: RR=1,28[IC95 %: 0,75-2,19] | | |
| Estómago | No | No especificado | Metaanálisis: 22 cohortes con seguimiento promedio de 3,9-25 años | 8 559 861 pacientes (13 538 casos de cáncer gástrico) | RR=1,10 [IC95 %: 0,94-1,29]; p = 0,229 | La evidencia de los estudios apunta a la no existencia de asociación causal. | 30 |
| Próstata | No | DMT2 | Metaanálisis: 45 estudios (29 cohortes y 16 caso-control) | 8 100 000 participantes y 132 331 casos de cáncer de próstata detectados | RR=0,86 [IC95 %: 0,80-0,92] p<0,01 | La DM se asoció con un decrecimiento de 14 % en el riesgo de cáncer de próstata. | 31 |

*Con control de variables confusoras. ACO: anticonceptivos orales, CCR: Cáncer colorrectal, DM: Diabetes mellitus, DMT1: Diabetes mellitus tipo 1, DMT2: Diabetes mellitus tipo 2, IRR: Incidencia de razón de riesgo, OR: razón de momios, RR: Riesgo relativo.

Factores de riesgo comunes a la diabetes mellitus y el cáncer

La DM y el cáncer tienen factores de riesgo comunes. En la tabla 2 se presentan algunos de los más importantes.

Los factores de riesgo se han clasificado tradicionalmente en modificables y no modificables. En el caso de la DM y el cáncer se tienen dentro de los primeros: el sexo femenino (con un riesgo 7 % superior), la edad mayor de 60 años y las etnias (controversial si se tiene en cuenta que en este factor influyen los estilos de vida de ellas); mientras los modificables comprenden la obesidad y el sobrepeso, la dieta, el sedentarismo, hábito de fumar, alcoholismo y dos factores especiales que a su vez se consideran dentro de los mecanismos biológicos (determinados a través del laboratorio clínico) que posibilitan el desarrollo del cáncer en un paciente con diabetes preexistente: la resistencia a la insulina y expresión aumentada de IGF-1, y la hiperglucemia.⁽¹⁵⁾ Estos últimos se relacionan estrechamente con el control metabólico óptimo, por lo que pueden ser

modificados con una terapéutica adecuada y la influencia sobre otros factores de riesgo modificables como la dieta y el sedentarismo.

Según un metaanálisis de 121 cohortes,⁽²⁸⁾ el riesgo relativo de cáncer asociado a la diabetes es casi 7 % mayor en las mujeres (RR =1,27 [IC95 %: 1,21–1,32] vs. RR =1,19 [IC95 %: 1,13-1,25]). Esta diferencia se atribuyó al pobre control glucémico y a la baja adherencia terapéutica, más frecuentes entre las mujeres.

Otro factor de riesgo asociado a ambas entidades es la edad. Al aumentar la edad, aumenta también la probabilidad de desarrollar cáncer y DM de manera independiente.⁽³³⁾ Es razonable considerar que el efecto acumulado por años de múltiples factores de riesgo en la diabetes predispone a otra enfermedad de etiología tan diversa como el cáncer.

Varios estudios muestran una relación entre el tiempo de diagnóstico y algunos tipos de cáncer, pero no coinciden en su totalidad en los resultados obtenidos. Durante los cinco primeros años desde el diagnóstico de la diabetes, el riesgo de cáncer se incrementa en 10 % por cada año de evolución, hasta los 10 años, después de lo cual comienza a decrecer, paradójicamente.^(19,20,21) Esta relación no ha sido del todo esclarecida y se considera se debe al efecto del análisis estadístico más que un mecanismo biológico.

Con relación a la procedencia étnica, la relación entre DM y cáncer está pobremente aclarada; en esta también influyen de manera sustancial factores socioeconómicos y biogenéticos, lo que limita cualquier conclusión derivada de la investigación científica que no considere estos elementos.^(33,34)

La obesidad y el sobrepeso tienen un efecto independiente sobre el riesgo de cáncer, y también un riesgo asociado a la DM, al punto de que una gran proporción de la carga de morbilidad por cáncer en el mundo se atribuye al efecto del sobrepeso.⁽¹⁸⁾ El riesgo relativo de cáncer asociado a un aumento de 4,6 kg/m² (el valor de una desviación estándar) es 1,34 (IC95 %: 1,09-1,65),⁽³⁵⁾ que en términos porcentuales representa un incremento de 34 %. Esto se debe al efecto inflamatorio que producen la diabetes y la obesidad, que predispone al cáncer.^(36,37)

Tabla 2- Factores de riesgo comunes a la diabetes mellitus y el cáncer y su relación

| Factor de riesgo | Relación (mecanismos implicados y asociación) |
|------------------|---|
|------------------|---|

| No modificables | |
|--|--|
| Sexo | <p>La diabetes es considerada como un factor de riesgo para el cáncer tanto en hombres como mujeres. La DM y el cáncer, de manera independiente, son entidades más frecuentes en hombres que mujeres.⁽³³⁾</p> <p>El riesgo de cáncer en diabéticos es 7 % mayor en mujeres que hombres. Las mujeres sufren de un estado pre diabético más prolongado, con mayor tiempo de exposición a la hiperinsulinemia (otro factor de riesgo).⁽²⁸⁾</p> |
| Edad | <p>La DMT2 y el cáncer se incrementan con la edad. El cáncer se observa frecuentemente en pacientes de 55 años y más, en tanto la prevalencia de la DMT2 aumenta en la población mayor de 60 años.⁽³³⁾</p> |
| Raza/etnia | <p>Los afroamericanos en Estados Unidos tienen mayor riesgo de desarrollar y morir por cáncer que cualquier otro grupo étnico. El riesgo de cáncer en hispanos y blancos varía según su localización.⁽³³⁾</p> <p>Mayor riesgo de desarrollar cáncer siendo diabético, en los asiáticos que las poblaciones occidentales.⁽³¹⁾</p> |
| Modificables | |
| Obesidad y sobrepeso | <p>La obesidad y el sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) por sí solos, y en combinación con la DM, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer.^(18,35)</p> <p>El exceso de tejido adiposo puede producir hormonas (leptina) e incrementar las concentraciones de insulina y prolactina, en cantidades suficientes que inducen cambios metabólicos y modulan varias vías de señalización que fomentan la proliferación y aumentan la supervivencia celular inhibiendo la apoptosis, provoca inestabilidad genómica de ciertas poblaciones celulares, además de beneficiar la inflamación crónica subclínica y la formación de radicales libres (estrés oxidativo) que favorecen el desarrollo de diversos tipos de cáncer.^(36,37)</p> |
| Dieta | <p>La dieta rica en calorías, grasas, carnes rojas y escasas en fibra vegetal predisponen a la aparición de DM y cáncer, por el estado de estrés oxidativo e inflamatorio que se genera en el organismo, en estrecha relación con la obesidad y el sobrepeso.^(36,37,38)</p> |
| Actividad física y sedentarismo | <p>La práctica de ejercicio físico de manera rutinaria ha sido relacionada con la prevención de diferentes tipos de cáncer y la DM, así como en el mejoramiento del control glucémico del paciente diabético y la sobrevida de pacientes con cáncer.^(33,39,40)</p> |
| Hábito de fumar | <p>El hábito de fumar está asociado a diferentes tipos de cáncer y es el responsable de 20 % de las muertes por esta causa;⁽⁴¹⁾ además, incrementa el riesgo de padecer DMT2, así como la aparición de las complicaciones crónicas de esta enfermedad.⁽⁴²⁾</p> |
| Alcoholismo | <p>El alcoholismo aumenta el riesgo de padecer varios tipos de cáncer: oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon y recto y mama femenina.⁽⁴³⁾</p> <p>El consumo excesivo de alcohol está asociado a la DMT2 y el mal control metabólico.^(33,39)</p> |
| Resistencia a la insulina y expresión aumentada de IGF-1 | <p>Los diabéticos tipo 2 tienen grados variables de resistencia a la insulina y concentraciones elevadas de insulinemia.^(15,44)</p> <p>La hiperinsulinemia aumenta la biodisponibilidad de IGF-1, aumentando su síntesis hepática por un lado y reduciendo las proteínas transportadoras (IGFBP-1 y IGFBP-2) por otro.⁽⁴⁵⁾</p> <p>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, además se favorece la neovascularización.^(15,33,36)</p> |

| | |
|-----------------------|--|
| | <p>El estado pro inflamatorio que se observa en el paciente IR, con una producción excesiva de ácidos grasos libres, interleucina-6, leptina, factor de necrosis tumoral-alfa (FNT-α) y factor inhibidor del plasminógeno (FIP), permitiría un medio ideal para el desarrollo y el crecimiento tumoral.⁽³⁷⁾</p> |
| <p>Hiper glucemia</p> | <p>El paciente diabético está sometido a un estado hiperglucémico, antes y una vez establecida la enfermedad, sobre todo cuando el control metabólico no es óptimo. La asociación entre la hiperglucemia por sí sola y el cáncer es menos clara. La hiperglucemia en ayunas juega un papel importante, así como valores elevados de HbA1c.^(15,44)</p> <p>La explicación de la asociación entre hiperglucemia y cáncer se haya en el efecto Warburg. Este se refiere al alto consumo de glucosa y metabolismo de la glucosa a través de la glicólisis anaeróbica en vez de la fosforilación aeróbica en células tumorales, a pesar de la presencia de oxígeno, lo que ofrece ventaja a la célula tumoral de crecer con rapidez.⁽¹⁵⁾</p> |

HbA1c: Hemoglobina glucosilada, IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, IMC: índice de masa corporal, IR: insulino-resistente.

La dieta es otro factor común implicado en la fisiopatología de algunos tipos de cáncer vinculados a la DM, fundamentalmente el de localización colorrectal. El consumo de algunos tipos de dietas, sobre todo las llamadas occidentales, abundantes en carnes rojas y comidas procesadas está fuertemente relacionado con el riesgo de cáncer.^(34,38) Es por ello que las dietas mediterránea, hipocalórica, hipoglucídica y baja en grasas, así como la basada en consumo de frutas y vegetales, han sido recomendadas por las guías de la ADA para el manejo y control de la DM, ya que han demostrado ser eficaces en el control de la obesidad y el sobrepeso y disminuyen el estado hiperglucémico.⁽³⁹⁾

La actividad física sistemática tiene un efecto protector contra la DMT2 y el desarrollo de cáncer, y es parte imprescindible de un estilo de vida saludable en personas que viven con DM.^(33,38) El comportamiento sedentario de 6 a 8 horas al día, aumenta el riesgo de muerte por enfermedades crónicas, con posible relación con el cáncer y la DMT2.⁽⁴⁰⁾

El hábito de fumar y el alcoholismo son factores de riesgo para el desarrollo de cáncer, tanto en personas sanas como con diabetes.^(41,42,43) El consumo excesivo de alcohol se asocia con el riesgo de hipoglucemia (solo o al asociarla con hipoglucemiantes orales), ganancia de peso e incluso hiperglucemia. En el caso de consumir bebidas alcohólicas, para mujeres se recomienda no más de un trago por día y dos para hombres (un trago equivale a 12 oz de cerveza, 5 oz de vino o 1,5 oz de alcohol destilado).⁽³⁹⁾

La resistencia a la insulina y la hiperglucemia, características de la DMT2, se invocan como factores que explican la asociación fisiopatológica entre la DM y el cáncer (tabla 2).^(15,33,36,37,44,45) Si se excluye el hiperinsulinismo congénito o genético, ambos son factores de riesgo modificables mediante el control metabólico que dependen en gran medida de la asistencia profesional y de la conciencia de riesgo y el autocontrol del paciente.

Terapias antidiabéticas y cáncer

Las terapias antidiabéticas también desarrollan un papel en el desarrollo y progresión del cáncer e influyen en la mortalidad de algunos tipos específicos de neoplasias.

La metformina, una terapia oral común en la DMT2, se ha sugerido como protección contra el cáncer, y se le ha asociado a una mejoría en el pronóstico de pacientes con algunos tipos de cáncer y DM,^(46,47,48,49) no así la insulina exógena y las sulfonilueras, asociadas al riesgo de desarrollar cáncer y a mayor mortalidad por esa causa. Algunos fármacos relativamente novedosos en el tratamiento de la DMT2 como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), no tienen efectos oncogénicos, por lo que su uso, aunque pobremente extendido en regiones como Cuba, puede ser una alternativa más segura de tratamiento en los casos que lo requieran.⁽⁵⁰⁾ Los estudios revisados proponen realizar investigaciones con diseños apropiados para estudiar el riesgo asociado a las terapias antidiabéticas. Mientras tanto, se debe considerar la evidencia disponible para introducirla en la práctica clínica.

A la hora de seleccionar una terapia específica para el paciente con diabetes, se deben tener en cuenta estos hallazgos, sobre todo en aquellos con otros factores de riesgo, por lo que se debe comenzar haciendo una valoración a largo plazo de la relación riesgo/beneficio, y buscar las mejores opciones de tratamiento disponibles.

Prevención de cáncer en pacientes con diabetes

Actualmente, no se recomiendan ni se han establecido programas específicos de prevención secundaria del cáncer para pacientes que viven con DM.⁽³⁸⁾ En su Noveno Atlas, la IDF resaltó la necesidad urgente de reducir la amenaza del efecto

de las afecciones agrupadas en el llamado síndrome metabólico (que incluye sobrepeso y obesidad abdominal, DM2, hipertensión y dislipidemia) y alentar a las personas con DM a someterse a pruebas de detección de cáncer adecuadas y ya establecidas, según lo recomendado para todas las personas de su grupo de edad y sexo.⁽²⁾

Es un deber de los profesionales de la salud relacionados con el cuidado y atención a pacientes con diabetes (endocrinólogos, clínicos y médicos de atención primaria, entre otros), conocer acerca de los factores de riesgo y biológicos, así como los cánceres más frecuentes asociados a la DM. Esto permitirá ofrecer una atención más integral, enfocada hacia la promoción de salud y prevención de comorbilidades con importantes limitaciones sobre la calidad de vida en este grupo de riesgo. Igualmente, considerando la recomendación de la IDF, se debe insistir en que los pacientes con DM participen responsablemente en los cribados existentes y vigentes en el país (según el Programa para el Control del Cáncer), en especial para aquellos tipos de cáncer asociados a la DM.

A pesar de la labor que implica al profesional de la salud en la prevención, control y manejo de pacientes con DM, es necesario que el paciente ponga en práctica, desde el momento del diagnóstico, el modelo de autocuidado y la autorresponsabilidad sobre su enfermedad. Cuevas⁽⁵¹⁾ plantea la necesidad de introducir la enseñanza y el aprendizaje de la autorresponsabilidad en la reforma sanitaria cubana, como una determinante importante de salud. De ahí se infiere la responsabilidad del médico de enseñar, y sobre todo del paciente de aprender a vivir con su padecimiento, preservando su calidad de vida y alcanzando un óptimo control de la enfermedad.

La DM y el cáncer son dos entidades biomolecular y clínicamente complejas, caracterizadas por una serie de aspectos fisiopatológicos con puntos en común entre ambas. La asociación más fuerte descrita en la literatura entre la DM y el cáncer se halla en los subtipos específicos de páncreas, riñón, colon y recto; cuerpo uterino, ovarios y mama en el caso específico de la mujer, con una relación protectora en el caso del cáncer de próstata.

No todos los estudios han encontrado una asociación causal, y las limitaciones metodológicas en el diseño y desarrollo de algunos de ellos, así como los sesgos de confusión y de tiempo, limitan la generalización de los resultados obtenidos.

En cualquier caso, es necesario desarrollar nuevos estudios que profundicen en el conocimiento y comprensión de los puntos que conectan estas dos enfermedades, como son los factores de riesgo y los mecanismos biológicos.

Con esta revisión se ofrece un acercamiento a la DM y su asociación con el cáncer, relación pobremente estudiada en Cuba, por lo que puede constituir un punto de partida para el desarrollo de estudios epidemiológicos y clínicos sobre el tema, más específicos y que permitan tener en cuenta el binomio DM-cáncer durante las consultas especializadas de atención integral al paciente con diabetes, desarrollar estrategias de prevención y modelos predictivos que posibiliten estratificar el riesgo. Se recomienda desarrollar investigaciones observacionales específicas para la población cubana, en la medida de lo posible de cohortes, que permitan determinar la relación entre la DM, los factores de riesgo señalados, las terapias antidiabéticas y el cáncer.

Conclusiones

Existe consenso sobre la relación entre la diabetes y el cáncer. La diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer, fundamentalmente en las localizaciones de páncreas, riñón, colon y recto y cuerpo uterino, ovarios y mama en la mujer; y factor protector para el cáncer de próstata en hombres. Ambas enfermedades comparten factores de riesgo no modificables (edad y sexo), modificables (dieta, actividad física, alcoholismo, entre otros) y condiciones biológicas (hiperglucemia e hiperinsulinemia).

Referencias bibliográficas

1. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. Resumen de orientación. Ginebra: OMS; 2016 [acceso: 10/12/2019]. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2019 [acceso: 10/01/2020]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlas/ninth-edition/>

3. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2019;157:107843. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
4. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: MINSAP; 2019 [acceso: 10/12/2019]. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/2017/11/20/anuario-estadistico-de-salud-de-cuba/>
5. Cavalli F. Cáncer, el gran desafío. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2012.
6. Real Arribas FX, López Otín C. Genes, herencia y cáncer. En: Rozman Borstnar C, Cardellach López F, editores. *Medicina Interna*. 2016 [acceso: 10/12/2019]. p. 1191-202. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788490229965001502/>
7. Marks AD, Lieberman M, Peet A. The molecular biology of cancer. En: Marks Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2018. p. 759-812.
8. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *Anfamed*. 2017;4(1):7-161. DOI: <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2017.4.1.2>
9. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 [acceso: 10/12/2019];388:1459-544. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)31012-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)31012-1/fulltext)
10. McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr*. 2016 [acceso: 10/12/2019];7(2):418-9. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785485/#_ffn_sectitle
11. WHO. International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2019 [acceso: 10/12/2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-population>

12. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015 [acceso: 10/12/2019];350:g7607. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.g7607>
13. Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K, Giugliano D, Maiorino MI. Metabolic syndrome and cancer: “The common soil hypothesis.” *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 [acceso: 10/12/2019];143:389-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29807099>
14. Cignarelli A, Genchi VA, Caruso I, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, *et al*. Diabetes and cancer: Pathophysiological fundamentals of a “dangerous affair.” *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 [acceso: 10/12/2019];143:378-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29679627>
15. Duarte MJ, Romero FS, Espinosa LRF, Sánchez RG. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? *Med Int Méx*. 2016 [acceso: 10/12/2019];32(3):318-29. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim163g.pdf>
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014 [acceso: 10/12/2019];37(Suppl 1):S14-80. Disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14
17. Ovalle-Luna OD, Jiménez-Martínez IA, Rascón-Pacheco RA, Gómez-Díaz RA, Valdez-González AL, Gamiochipi-Cano M, *et al*. Prevalencia de complicaciones de la diabetes y comorbilidades asociadas en medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac Med Mex*. 2019 [acceso: 10/12/2019];155:30-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30799453>
18. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, Bentham J, Gunter MJ, Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 [acceso: 10/12/2019];6(2):95-104. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(18\)30150-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30150-5/fulltext)
19. Ballotari P, Vicentini M, Manicardi V, Gallo M, Chiatamone Ranieri S, Greci M, *et al*. Diabetes and risk of cancer incidence: results from a population-based cohort study in northern Italy. *BMC Cancer*. 2017 [acceso: 10/12/2019];17:703. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3696-4>

20. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. 21. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Brit J Cancer*. 2005 [acceso: 10/12/2019];92:2076-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886696>
21. Tseng C-H. Type 2 Diabetes Mellitus and Kidney Cancer Risk: A Retrospective Cohort Analysis of the National Health Insurance. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0142480. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142480>
22. Kramer HU, Schottker B, Raum E, Brenner H. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: Meta-analysis on sex-specific differences. *Eur J Cancer*. 2012;48:1269-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.07.010>
23. Saed L, Varse F, Baradaran HR, Moradi Y, Khateri S, Friberg E. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19:527. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5748-4>
24. Wang L, Wang L, Zhang J, Wang B, Liu H. Association between diabetes mellitus and subsequent ovarian cancer in women. A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. 2017;96:16. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006396>
25. Xiao-Lei W, Cun-Xian J, Li-Yuan L, Qiang Z, Yu-Yang Li, Liang L. Obesity, diabetes mellitus, and the risk of female breast cancer in Eastern China. *World J Surgical Oncol*. 2013 [acceso: 10/12/2019];11:71. Disponible en: <http://www.wjso.com/content/11/1/71>
26. García-Esquinas E, Guinó E, Castaño-Vinyals G, Pérez-Gómez B, Llorca J, Altzibar JM, *et al*. Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer. *Acta Diabetol*. 2016;53:99-107. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-015-0756-6>
27. Tseng C-H. Diabetes but Not Insulin Increases the Risk of Lung Cancer: A Taiwanese Population-Based Study. *PLoS ONE*. 2014;9(7):e101553. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101553>
28. Ohkuma T, Sanne A, Peters E, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia*. 2018

- [acceso: 10/12/2019];61:2140-54. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-018-4664-5>
29. Xin Xu, Jian Wu, Yeqing Mao, Yi Zhu, Zhenghui Hu, Xianglai Xu, *et al.* Diabetes Mellitus and Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. PLoS One. 2013 [citado 10 Dic 2019];8(3):e58079. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589481/>
30. Zhi-Feng M, Hao X, Ying-Ying X, Zhen-Ning W, Ting-Ting Z, Yong-X S, Hui-Mian X. Diabetes mellitus and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. Oncotarget. 2017 [acceso: 10/12/2019];8(27):44881-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546528/pdf/oncotarget-08-44881.pdf>
31. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, Undela K, Tiwari P. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. Prostate Cancer and Prostatic Disease. 2013;16:151-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.40>
32. Meyer TE, Boerwinkle E, Morrison AC, Volcik KA, Sanderson M, Coker AL, *et al.* Diabetes genes and prostate cancer in the Atherosclerosis Risk in Communities study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:558-65. DOI: <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0902>
33. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, *et al.* Diabetes and Cancer. A consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-1685. DOI: <http://doi.org/10.2337/dc10-0666>
34. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer; 2018 [acceso: 10/12/2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/investigacion/datos-y-estadisticas-sobre-el-cancer-entre-los-hispanos.html>
35. Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, Haycock PC, Wade KH, Relton CL, *et al.* The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. J Natl Cancer Inst. 2017 [acceso: 10/12/2019];109(9):dix012. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/109/9/dix012/3778207>

36. Collins KK. The Diabetes-Cancer Link. *Diabetes Spectrum*. 2014;27(4):276-80. DOI: <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.4.276>
37. Herrera-Covarrubias D, Coria-Avila GA, Fernández-Pomares C, Aranda-Abreu GE, Manzo Denes J, Hernández ME. La obesidad como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2015 [acceso: 10/12/2019];32(4):766-76. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000400021
38. Bishehsari F, Mahdavinia M, Vacca M, Malekzadeh R, Mariani-Costantini R. Epidemiological transition of colorectal cancer in developing countries: Environmental factors, molecular pathways, and opportunities for prevention. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20): 6055-72. DOI: <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6055>
39. American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and wellbeing to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S48-S65. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S005>
40. Patterson R, McNamara E, Tainio M, Hérick de Sá T, Smith AD, Sharp SJ, *et al*. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:811-29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0380-1>
41. World Cancer Leaders' Summit. The Economics of Cancer Prevention & Control Data Digest. Union for International Cancer Control. Switzerland; 2014 [acceso: 10/12/2019]. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>
42. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S32-S36. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>
43. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, *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 Oncol*. 2009;10:1033-4. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70326-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70326-2)

44. Nubiola A, Ferrer M, Remolins I. La asociación de hiperinsulinemia con riesgo cardiovascular y cáncer plantea nuevos retos en el abordaje del paciente con diabetes tipo 2, insulinoresistente. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2014;32(1):21-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hipert.2014.06.001>
45. Arcidiacono B, Liritiano S, Nocera A, Posidente K, Nevolo M, Ventura V. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res.* 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/789174>
46. Villegas Valverde CA, Frontela Noda M, García Figueredo I. Nuevas evidencias del uso de la metformina en el tratamiento del cáncer. *Rev Cubana Endocrinol.* 2016 [acceso: 10/12/2019];27(3):80-90. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532016000300008&lng=es
47. Bowker S, Majumdar S, Veugelers P, Johnson JA. Increased Cancer-Related Mortality for Patients With Type 2 Diabetes Who Use Sulfonylureas or Insulin. *Diabetes Care.* 2006 [acceso: 10/12/2019];29(2). Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/29/2/254>
48. Ramjeesingh R, Orr C, Bricks CS, Hopman WM, Hammad N. A retrospective study on the role of diabetes and metformin in colorectal cancer disease survival. *Curr Oncol.* 2016;23(2):e116-e122. DOI: <http://dx.doi.org/10.3747/co.23.2809>
49. Baglia ML, Yong C, Tao Z, Gong Y, Honglan L, Mingrong Y, *et al.* Diabetes Medication Use in Association with Survival among Patients of Breast, Colorectal, Lung, or Gastric Cancer. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):538-46. DOI: <https://doi.org/10.4143/crt.2017.591>
50. Yeo Jin C, Dae Jung K, Sooyoung S. Incident cancer risk in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Cancer Management Res.* 2019;11:7427-38. DOI: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S215107>
51. Cuevas Valdespino IE. Personal Responsibility in a Universal Health System. *MEDICC Rev.* 2017 [acceso: 10/12/2019];19(4):5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicreview/mrw-2017/mrw174b.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.