



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
DIABETES Y CÁNCER

Autor: Ayla Yarci Carrión.

Tutor: Manuel R. Benito de las Heras.

Convocatoria: Junio 2017

ÍNDICE

Resumen/ Abstract	3
<i>Palabras clave/ Key words</i>	
Introducción y antecedentes	3
<i>Diabetes, cáncer y asociación entre ambas patologías</i>	
Objetivos	6
<i>Objetivo general y objetivos específicos: ¿existe una relación causal entre la diabetes y el cáncer?</i>	
Metodología	6
Resultados y discusión	7
1. <i>Mecanismos bioquímicos y moleculares que subyacen bajo la relación diabetes-cáncer</i>	
	7
2. <i>Factores de riesgo comunes a la diabetes y el cáncer</i>	
	13
3. <i>¿Qué tipos de cáncer están asociados con la diabetes?</i>	
	16
4. <i>Influencia de los tratamientos antidiabéticos sobre el riesgo, desarrollo y pronóstico del cáncer</i>	
	16
Conclusiones	20
Bibliografía	20

RESUMEN/ABSTRACT

Evidencias epidemiológicas cada vez mayores sugieren una asociación positiva entre la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el cáncer, dos enfermedades con gran impacto a nivel global. Estos estudios que ponen de manifiesto el mayor riesgo de algunos tipos de cáncer y de mortalidad relacionada con el cáncer que padecen los pacientes con DM2, atribuyen dicha circunstancia a la hiperinsulinemia, elevados niveles de IGF, insulinoresistencia, adipocitoquinas, la aumentada biodisponibilidad de las hormonas sexuales y ambiente proinflamatorio. Asimismo, señalan la influencia de los tratamientos antidiabéticos en el desarrollo y pronóstico del cáncer, y el hecho de que la metformina muestre razonablemente disminuir el riesgo de cáncer en estos pacientes apoya dicha asociación. En base a esto, están siendo desarrolladas nuevas terapias antineoplásicas apuntando a la insulina e IGF como diana.

Palabras clave: diabetes, cáncer, hiperinsulinemia, IGF-1, receptor de insulina (IR), receptores híbridos IR/IGF-1R.

Growing epidemiological evidences suggest a positive association between type 2 diabetes mellitus (DM2) and cancer, both two diseases with tremendous impact on health worldwide. Studies showing the increased risk of some types of cancer and cancer-related mortality among patients with DM2 attribute this situation to hyperinsulinemia, elevated levels of IGF, insulin resistance, adipocytokines, increased bioavailability of sex hormones and proinflammatory environment. Additionally, they note the influence of antidiabetic treatments in cancer development and prognosis, and the fact that the metformin may decrease the risk of cancer among these patients supports this association. Therefore, new therapies targeting insulin and IGF are being developed for use in cancer therapy.

Key words: diabetes, cancer, hyperinsulinemia, IGF-1, insulin receptor (IR), hybrid receptors IR/IGF-1R.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La DM2 es una enfermedad metabólica crónica de gran prevalencia a nivel mundial que se origina por la resistencia a la insulina como defecto primario y cursa con hiperglucemia e hiperinsulinemia inicial, la insulina se empieza a secretar de forma constitutiva (no regulada) en respuesta a la hiperglucemia, siendo incompletamente procesada

y afuncional y más adelante y de forma progresiva disminuye su producción y el número de receptores de insulina hepáticos como consecuencia de dicha hiperinsulinemia y aumenta la producción hepática de glucosa por incremento de la gluconeogénesis y glucogenólisis, acompañado de muchos otros desórdenes metabólicos que complican la evolución de la enfermedad. Así, la DM2 está estrechamente vinculada con micro- y macroangiopatías, neuropatía, nefropatía y complicaciones del sistema cardiovascular¹ que incrementan el riesgo de muerte prematura en los pacientes que la padecen (50%)². La DM2 se encuadra dentro del denominado “síndrome metabólico”, lo que genera un entorno bioquímico idóneo para el desarrollo de complicaciones de tipo tumorigénico en pacientes diabéticos^{2,3,4,5,6}.

La DM2 se está convirtiendo en un importante problema de salud pública (junto con la obesidad, es la denominada “pandemia del siglo XXI”)⁷, siendo una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) sobre las que las políticas mundiales en materia de salud deben intervenir con carácter prioritario tras las últimas estimaciones que indican que en 2015 existían 415 millones de adultos diabéticos a nivel mundial, un 8,8% en la población adulta, lo que supone también un incremento en los factores de riesgo que lleva asociados esta enfermedad como es la obesidad (no se disponen de estimaciones mundiales separadas sobre la prevalencia de la DM1 y DM2 por la dificultad que ello conlleva, pero el 90-95% de los casos corresponden a DM2)^{1,3}. En 2015 fallecieron 5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes, y según proyecciones de la OMS, esta enfermedad será la séptima causa de mortalidad en 2030 si no se adoptan medidas de prevención basadas en la modificación de los hábitos de vida, en la promoción de la salud y en el diagnóstico precoz. La base política para poner en marcha dichas medidas concertadas de lucha contra la diabetes se encuentran en los Objetivos de Desarrollo Sostenible, la Declaración Política de las Naciones Unidas sobre las Enfermedades No Transmisibles y el Plan de acción mundial de la OMS sobre las ENT 2013-2020⁷.

El cáncer engloba un conjunto de trastornos caracterizados por un crecimiento descontrolado, invasión y metástasis o diseminación de células anormales que, previa a su transformación maligna, han debido de pasar unos “hitos” gracias a los cuales han adquirido un fenotipo neoplásico a través de un desequilibrio entre los protooncogenes y los genes supresores de tumores, que desemboca en un desequilibrio homeostático entre la proliferación y la muerte celular favorable al primero. En este proceso intervienen tanto factores externos

(hábitos de vida no saludables, obesidad, tabaco, alcohol, sedentarismo, microorganismos infecciosos) como factores internos (condiciones genéticas de susceptibilidad, inmunológicas y hormonales) que, actuando juntos o en secuencia durante un tiempo de exposición continuado comprendido en unos 10 años, hacen posible el diagnóstico del cáncer⁸.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, causa más muertes que el SIDA, la tuberculosis y la malaria juntos, siendo la segunda causa de muerte en los países de alto ingreso y la tercera en los países de medio y bajo ingreso. De acuerdo a las estimaciones llevadas a cabo por la International Agency for Research on Cancer se produjeron 14,1 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial en 2012, y las estimaciones totales de muertes debidas al cáncer en ese mismo año fueron de 8,2 millones a nivel mundial. Para el 2030 se espera que el problema alcance los 21,7 millones de casos nuevos de cáncer (un incremento del 70%) y 13 millones de muertes atribuibles al cáncer, debido principalmente al aumento de la esperanza de vida. En este contexto, la American Cancer Society reúne sus esfuerzos en torno a la prevención para disminuir el número de casos a nivel global, incluyendo políticas globales de acción y de concienciación relacionadas con el tabaquismo, el screening, la vacunación frente a agentes infecciosos, el acceso global y universal a la sanidad y soporte a los países en vías de desarrollo para mejorar los diagnósticos⁸.

En 1934 *The New England Journal of Medicine*⁹ apuntó a una posible asociación causal entre la DM2 y el cáncer, lo que planteó una hipótesis sobre la que numerosas líneas de investigación trabajan actualmente. La American Diabetes Association (ADA) y la American Cancer Society (ACS) elaboraron un consenso, “Diabetes and Cancer”^{3,4} en 2010, en el que pusieron de manifiesto evidencias epidemiológicas que respaldaban una asociación entre ambas patologías: la diabetes (mayoritariamente la de tipo 2) está asociada con un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de hígado, páncreas, endometrio, colon/recto, mama y vejiga, menor riesgo para el desarrollo de cáncer de próstata, no parece encontrarse asociación para el cáncer de pulmón, y no hay evidencias aún concluyentes con respecto al cáncer de riñón y linfoma no Hodgkiniano. Los posibles mecanismos que vinculan ambas enfermedades podría ser debido a los factores de riesgo comunes a ambas patologías, y muy probablemente a la hiperinsulinemia, hiperglucemia y el ambiente proinflamatorio y diabetogénico del enfermo. A esto se le suman los últimos hallazgos en torno a la capacidad que muestra la

metformina (tratamiento antidiabético de elección), *a priori*, de inhibir el crecimiento celular y frenar en parte la progresión de las células neoplásicas, lo que arroja aún más luz sobre la relación diabetes-cáncer al mostrarse este fármaco como “nexo farmacológico” entre ambas patologías, sugiriendo una razón de mayor peso que apoya lo anteriormente sugerido^{3,4,5,6,10}.

OBJETIVOS

Los pacientes con DM2 han mostrado, en la mayoría de estudios epidemiológicos hasta el momento, tener una mayor probabilidad de desarrollar algún tipo de cáncer específico con respecto a personas no diabéticas. Dado que la incidencia de determinados tipos de cáncer observado en el primer grupo es mayor, debe de existir un nexo o conexión biológica a nivel bioquímico y molecular entre ambas enfermedades que sea capaz de explicar con plausibilidad biológica dicha asociación.

Objetivo general: conocer los mecanismos bioquímicos y moleculares que subyacen bajo la relación diabetes-cáncer con el fin de ratificar el hallazgo de diversos estudios epidemiológicos que apuntan a una relación de causalidad entre ambas patologías.

Objetivos específicos:

- Analizar los factores de riesgo comunes a ambas patologías que podrían influir en la relación de causalidad diabetes-cáncer.
- Estudiar qué tipos de cáncer guardan dicha relación de causalidad con la diabetes, según lo encontrado en los estudios epidemiológicos.
- Determinar si los diferentes tratamientos antidiabéticos podrían influir sobre el riesgo de desarrollar cáncer en el paciente diabético, o en su pronóstico, y de qué manera lo hacen.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo de revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica que parte inicialmente del antes citado consenso *Diabetes and Cancer*^{3,4}, como punto de partida sobre el cual se buscó más información relacionada, acorde a la bibliografía referida al final de este trabajo, contenida en diversos estudios epidemiológicos. Esta información se buscó en motores de búsqueda especializados (Google académico, PubMed) y en páginas web oficiales (OMS, ADA, SED, IARC, NIH).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Mecanismos bioquímicos y moleculares que subyacen bajo la relación diabetes-cáncer.

La hiperinsulinemia (endógena debido a la resistencia a insulina, o exógena por su administración), la insulinoresistencia, la hiperglucemia, elevados niveles de IGF-1 y leptina y bajos de adiponectina, el ambiente proinflamatorio que se mantiene de forma crónica en un paciente diabético que además presenta obesidad y la aumentada biodisponibilidad de las hormonas sexuales se presentan como factores que interfieren en la transformación maligna de las células tumorales (iniciación, promoción y progresión)^{3,4,5}.

1.1. Papel de la insulina (hiperinsulinemia) y el IGF-1 en el desarrollo del cáncer.

La insulina es la principal hormona anabólica que, junto con otras, controla los niveles de glucosa en sangre, y es producida por las células β del páncreas. Para que esta hormona actúe y desarrolle sus funciones fisiológicas debe unirse a su receptor IR (encontrado en gran variedad de células, fundamentalmente en los tejidos diana: hígado, tejido adiposo y músculo esquelético), una glicoproteína de membrana de la superficie celular compuesta por dos subunidades α extracelulares y dos subunidades β ancladas en la membrana plasmática unidas por puentes disulfuro que forman un complejo funcional heterotetramérico β - α - α - β ^{11,12,13}. Cuando el receptor se activa, se autofosforila en la cadena β en al menos seis residuos de tirosina y fosforila los sustratos del IR (IRSs) gracias a la actividad tirosina-kinasa del dominio catalítico que se encuentra en el dominio intracelular de las cadenas β . Los IRSs fosforilados modifican covalentemente proteínas de la vía PI₃K/AKT (vía metabólica que regula el metabolismo glucídico, lipídico y proteico y sobre los receptores GLUT-4 de la glucosa, y vía mitogénica por parte de mTORC1, ya que activa factores de transcripción como la proteína S6 ribosómica y eIF4E por medio de la S6K y regularán la expresión de genes implicados en la síntesis proteica, crecimiento celular, diferenciación y antiapoptosis; además, en presencia de factores de crecimiento AKT fosforila a FOXO —factores de transcripción regulados por AKT— y lo inactiva, inhibiendo la expresión de genes implicados en la muerte celular; además, AKT también induce la expresión del factor inducible por hipoxia 1 α —HIF1 α — y GLUT-1 y HK2 en células tumorales, lo que tendrá su implicación en la captación de metformina)¹⁰, MAPK (vía mitogénica con proliferación, diferenciación, supervivencia celular y antiapoptosis: entre otros, MAPK/ERK induce la traslocación al núcleo de la enzima

glucolítica piruvato-kinasa M2 —PKM2— y ésta fosforila la histona H3 promoviendo la transcripción de genes, incluyendo la ciclina D1 y MYC, familia de protooncogenes; así, esa vía MAPK está activada en cualquier proceso tumoral) y Cbl (“proteína adaptadora”, imprescindible para que los receptores GLUT-4 actúen en músculo y tejido adiposo)¹⁴, por lo que desencadenan fundamentalmente esas tres cascadas de transducción intracelular. Existen dos isoformas de este receptor generadas por *splicing* alternativo de 36 nucleótidos del exón 11 de las subunidades α del receptor, la IR-A (que pierde dicho exón) y la IR-B (que conserva el exón 11)^{12,13}. Ambas isoformas muestran alta afinidad por la insulina (aunque IR-A dos veces más que IR-B) pero la expresión de dichas isoformas está sujeta a diferencias espacio-temporales y funcionales: mientras que IR-B se expresa en las células de los tejidos diana y que están diferenciadas (y allí la insulina media acciones mayoritariamente metabólicas), IR-A se expresa en abundancia en células fetales y tumorales (donde ejerce mayormente un efecto antiapoptótico y mitogénico, y en menor medida metabólico); estudios *in vitro* han señalado un incremento de la expresión de IR-A en patologías como la diabetes y en células tumorales, que se asocia con la progresión del tumor^{4,12}. Una posible explicación para ese mayor efecto mitogénico de IR-A comparado con IR-B podría ser su habilidad para unir factor de crecimiento insulínico o fetal tipo 2 (IGF-2)¹³, que es un potente estimulante de la proliferación celular y desarrollo fetal durante la gestación, pero que, uniéndose a IR-A, pone en marcha vías de señalización diferentes a las de la insulina.

El factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) es un polipéptido hormonal de 70 aminoácidos y 7,5 kDa, con un 50% de homología en la secuencia a la insulina y con un 70% al IGF-2, producido por el hígado bajo el estímulo de la somatotropina u hormona del crecimiento (GH) por unión a su receptor (GHR), que procede de la familia de factores de crecimiento insulínico (IGFs) entre los que además se incluye el ligando IGF-2¹⁵. Para ejercer sus acciones fisiológicas (fundamentalmente mitogénicas) debe unirse a su receptor (IGF-1R), que presenta la misma estructura heterotetramérica que el IR (proteína transmembrana con sus dominios tirosina-kinasa), y se encuentra expresado en todos los tejidos¹⁶. Una vez este receptor está activado, también se autofosforila y fosforila otras proteínas que le permiten amplificar la cascada de señalización, resultando en un efecto mitogénico por la vía de las MAPK. Por ello, el IGF-1 ejerce acciones mitogénicas (es un mitógeno más potente que la

insulina), antiapoptóticas, proangiogénicas, aumenta el tamaño celular y potencia otros factores de crecimiento^{3,11,12,13,15}.

Debido a la gran homología tanto entre los ligandos (insulina, IGF-1 e IGF-2) como entre los receptores (IR e IGF-1R), la insulina puede unirse al IGF-1R ejerciendo sus efectos mitogénicos, el IGF-1/2 puede unirse al IR, y ambos receptores IR e IGF-1R pueden formar a su vez receptores híbridos IR/IGF-1R (HR), consistentes en una subunidad α - β del IR (pudiendo ser IR-A o IR-B, y por ello formando HR-A o HR-B) y otra subunidad α - β del IGF-1R, a los que se unen ambos ligandos pero IGF-1/2 lo hace con mayor afinidad que la insulina, y desencadenan una cascada de señalización intracelular de la misma forma que hacen dichos receptores por separado^{3,5,12,15,17}; tanto es así que en la DM2 y en el cáncer se observa una sobreexpresión de estos HR acompañado de hiperinsulinemia y valores de IGF-1 aumentados tanto por la reducción en los niveles de proteína fijadora del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGFBP-1) como por aumento de su síntesis tras estimulación de GH debido a la hiperinsulinemia, lo que incrementa los niveles de IGF-1 biodisponible³ y potencia la activación de rutas mitogénicas y antiapoptóticas (las mujeres que presentaban una elevada tasa de IGF-1 circulante mostraron tener un 28% más de riesgo de desarrollar cáncer de mama comparado con aquellas con bajas concentraciones de IGF-1)⁶. Cuando la insulina o IGF-1/2 se unen a los HR ponen en marcha la vía MAPK y la vía PI₃K/AKT. La activación de esta ruta metabólica se ha reportado en numerosos tipos de cáncer, así como también se han visto mutaciones en la fosfatasa y PTEN⁵ (inhibidor fisiológico de la vía PI₃K/AKT y por tanto supresor tumoral; también se ha visto que finaliza la vía de señalización puesta en marcha por IGF-2). Una de las dianas de la vía PI₃K/AKT es, como se menciona, la activación de mTORC1, involucrada en la supervivencia celular, crecimiento y metabolismo (razón por la cual es la diana de algunos tratamientos antitumorales, ya que se ha observado su activación en células de cáncer de mama y se relaciona con la resistencia al trastuzumab y tamoxifeno)⁵ y que esta vía se encuentre sobreestimulada por la ruta MAPK (ésta inhibe a la altura de ERK, al igual que la vía PI₃K/AKT, al complejo TSC1/TSC2, que en su forma activa inhibiría a mTOR, por ello mTORC1 está sobreactivado por la influencia de la ruta MAPK y no solo por la vía PI₃K/AKT)¹⁵, es el hecho diferencial que presenta un paciente con DM2 con respecto a otro sano para el desarrollo del cáncer, ya que la ruta MAPK es común en múltiples tipos de cáncer independientemente de la DM2.

En conclusión: la hiperinsulinemia podría aumentar el riesgo de cáncer no solo mediante los efectos mitogénicos directamente inducidos por la insulina (las células tumorales desarrollan mecanismos de captación de glucosa independientes de la insulina, y en las células neoplásicas, la insulina se relaciona más con su papel mitogénico que con su propia acción fisiológica de aumentar la captación de glucosa por parte de las células), sino también indirectamente por la incrementada producción de IGF-1 (en presencia de insulina, la expresión de GHR se incrementa y ello conlleva el incremento en la síntesis de IGF-1; así, la hiperinsulinemia crónica se asocia con elevados niveles de IGF-1 circulante), por la supresión de IGFBP-1/2 (que incrementa los niveles de IGF-1 biodisponibles) y por la inducción a la formación de HR, potenciando los efectos mitogénicos del IGF-1 y de la insulina.

1.2. Rol de la glucosa (hiperglucemia) en el metabolismo de las células tumorales.

La glucosa constituye la principal fuente de energía para las células tumorales, que cuentan con una tasa de replicación más elevada en comparación con las células normales. Estas células modifican su metabolismo enzimático (un claro ejemplo de ello lo constituye la ya nombrada PKM2)⁴ y glucídico en condiciones de hipoxia, derivando la mayor parte del piruvato obtenido tras la glucólisis a la formación de lactato y no al ciclo de Krebs para oxidación aeróbica en un intento de adaptación a ambientes hipóxicos (“efecto Warburg”)^{3,5,6,10}. Uno de los mecanismos por los cuales la glucosa podría inducir la progresión del cáncer sería mediante la inducción del estrés oxidativo, aumentando la concentración de especies reactivas de oxígeno (ROS). Así, la hiperglucemia podría acelerar el crecimiento celular y la progresión del tumor⁵, pero no sería un factor desencadenante del proceso tumoral, sino más bien sustituto a la hiperinsulinemia³.

1.3. Leptina, adiponectina y citoquinas proinflamatorias como causa contribuyente al desarrollo de cáncer.

El tejido adiposo ha demostrado comportarse como un órgano endocrino más del organismo que produce y libera leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), ácidos grasos libres, interleucina 6 (IL-6), proteína quimiotáctica de monocitos y el factor inhibidor del plasminógeno-1 (PAI-1)³.

La leptina es una adipocitoquina producida en su mayor parte por el tejido adiposo blanco en condiciones de hipoxia en respuesta a HIF-1, lo que sucede frecuentemente en

tumores sólidos¹⁹. La leptina se encuentra aumentada en la obesidad y en la DM2 y se encarga de regular la homeostasis energética del organismo controlando la ingesta y el gasto calórico, acción que ejerce sobre el hipotálamo; por otra parte, aumenta los niveles de péptido-C y de insulina, favoreciendo la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, elevados niveles de la proteína C reactiva (CRP, marcador de inflamación), la expresión del factor de crecimiento vascular (VEGF), el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2), las metaloproteasas de matriz 2 y 9 (que ayudan al proceso de metástasis rompiendo los tejidos por los que se desplazará la masa tumoral), la neoangiogénesis (mediante la inducción y activación de factores proangiogénicos) y la proliferación, invasión y la supresión de la apoptosis de determinadas células tumorales en un mecanismo dependiente de BCL-2 (B-cell lymphoma 2)⁵. Además, existe cierta evidencia acerca de que la leptina podría estar involucrada en la invasión local y metástasis de algunos tumores sólidos⁶; en los tumores hormonodependientes, la leptina podría activar la aromatasa, con el consiguiente aumento de síntesis de estrógeno, y, por último, se ha reportado el incremento de la proliferación que experimentan algunas líneas celulares al cultivarse en presencia de leptina⁵.

La adiponectina es otra hormona sintetizada exclusivamente por los adipocitos que también regula la homeostasis energética a nivel del organismo y el metabolismo de los lípidos y la glucosa, pero su síntesis es inhibida por las citoquinas proinflamatorias secretadas también por este mismo órgano. A diferencia de la anterior, se encuentra disminuida en la obesidad y sus niveles en sangre están inversamente relacionados con el IMC, y por tanto, sus efectos (inhibición de la inflamación, de la aterogénesis y de la resistencia a la insulina, inhibición de la proliferación celular y la angiogénesis y promoción de la apoptosis de células tumorales) se ven mermados⁵. Bajos niveles de adiponectina se relacionan con hipertensión, bajo nivel de colesterol-HDL y elevados niveles de CRP, componentes del síndrome metabólico⁶. Numerosos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una relación inversa entre el cáncer y la adiponectina, ya que ésta parece ejercer un efecto anti-proliferativo mediante la activación de LKB1 (proteína supresora de tumores) y AMPK, que disminuye la actividad de mTORC1, aumenta la expresión de p53 (“guardián del genoma”) y p21, proteínas supresoras de tumores, reduce los niveles de ciclina D1 y suprime las kinasas dependientes de ciclinas (Cdk), llevando todo ello a paralizar la fase G1 del ciclo celular⁵.

Además, la DM2 y la obesidad suponen un *estatus* proinflamatorio en el que se incrementa la producción de adipocinas y citoquinas proinflamatorias: las interleucinas IL-6, IL-8 e IL-10, producidas por el tejido adiposo, son capaces de activar diferentes mecanismos intracelulares relacionados con la patogénia del cáncer (la IL-6 potencia la proliferación celular, la supervivencia e invasión de las células tumorales suprimiendo los mecanismos inmunitarios e induciendo las proteínas STAT y su consiguiente vía de transducción intracelular)⁵. Por su parte, el TNF- α estimula el desarrollo y avance de muchos tumores mediante la activación del factor nuclear NF- κ B (factor antiapoptótico) a través de IKK- β (responsable de la activación de NF- κ B tras el estímulo de TNF- α y ROS, lo que a su vez inhibe al complejo TSC1/TSC2, activando a mTORC1)¹⁸.

1.4. Participación de las hormonas sexuales en el desarrollo del cáncer.

El incremento del tejido adiposo en la obesidad y DM2 también supone un incremento de la actividad enzimática aromatasa, enzima que cataliza el paso de testosterona (andrógeno) a estradiol (estrógeno)^{5,6}. De manera adicional, se observa que en estas condiciones disminuye la producción de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que resulta en un aumento del estrógeno libre circulante y, por tanto, biodisponible, lo que se relaciona en estudios epidemiológicos con mayor riesgo de cáncer de endometrio y de mama postmenopáusico (en mujeres postmenopáusicas los niveles de SHBG están inversamente relacionados con el riesgo de cáncer de mama)⁶, de manera que esta podría ser la explicación del mayor riesgo de cáncer de mama observado en pacientes con DM2 (20%) con respecto a sus homólogas no diabéticas. Además, el receptor de estrógenos y el receptor IGF-1R podrían activar conjuntamente la ruta MAPK, estimulando la proliferación celular. Estudios *in vitro* han establecido que las células de tejido mamario y las líneas celulares de cáncer de mama son estimuladas por la insulina y el IGF-1, y que dichas células tumorales en el cáncer de mama parecen sobreexpresar receptores de insulina comparado con las células mamarias de tejido sano⁵.

Por otra parte, el hecho de que los pacientes con DM2 muestren menos niveles de testosterona plantea una asociación controvertida entre esta enfermedad y el cáncer de próstata. Estudios meta-analíticos encuentran una relación significativamente inversa explicada por dichos niveles disminuidos de testosterona de los pacientes diabéticos (altos niveles de testosterona están directamente relacionados con mayor riesgo de cáncer de

próstata): el 43% de los hombres diabéticos tienen menores niveles de testosterona total y el 57% menores niveles de testosterona libre (y cuanto más pronto se haya desarrollado la diabetes, se observa menor riesgo de cáncer de próstata)⁵. Sin embargo, los pacientes diabéticos tienen un riesgo incrementado de mortalidad por este tipo de cáncer y un peor pronóstico una vez diagnosticado (elevados niveles de péptido C son predictivos de la mortalidad relacionada con el cáncer de próstata, y la DM2 ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de cáncer de próstata avanzado). Frente a esto surgen varias explicaciones: por una parte, la proliferación de células tumorales se ve incrementada por elevados niveles de insulina, IGF y glucosa; y por otra parte, la infradiagnos (la diabetes se relaciona con bajos niveles del antígeno prostático específico, PSA, que está hemodiluido en los pacientes diabéticos, lo que dificulta el diagnóstico de cáncer de próstata, y así, éste se diagnostica tarde en estos pacientes, cuando ya está avanzado, es sintomático o presenta más signos de la enfermedad)^{3,5,6}.

1.5. Modulación epigenética y su relación con la insulinorresistencia y la diabetes.

El bajo peso al nacer parece ser un factor determinante que predispone a la insulinorresistencia y DM2. Mientras la hipótesis del fenotipo ahorrador entiende la resistencia a la insulina como un mecanismo adaptativo a la restricción calórica que el feto presenta *in utero* durante el embarazo, la hipótesis del genotipo ahorrador sugiere que la predisposición genética a la resistencia a la insulina dota al individuo de ventaja y supervivencia en ambientes poco calóricos en lo que resulta de la interacción genes-medioambiente gracias a procesos epigenéticos; así, cada vez hay más evidencias que indican que la desregulación epigenética es uno de los procesos implicados en el desarrollo y progresión del cáncer⁶.

2. Factores de riesgo comunes a la diabetes y el cáncer.

Los factores de riesgo representan una relación indirecta entre ambas enfermedades, al ser a menudo compartidos entre ambas.

2.1. Factores de riesgo no modificables (inherentes al individuo).

- **Edad:** la incidencia de la mayoría de tipos de cáncer se incrementa con la edad, al igual que sucede con la diabetes (en los países desarrollados, el 78% de los nuevos casos de cáncer se diagnostican en personas de 55 años o mayores). Aún así, la DM2 se está

convirtiéndose en una enfermedad cada vez más frecuente entre los adolescentes y adultos jóvenes debido a los estilos de vida actuales, lo que añade potencialmente años de riesgo adicional para el desarrollo de comorbilidades relacionadas (entre ellas, el cáncer)^{1,3}.

- **Sexo:** aunque algunos tipos de cáncer son específicos del sexo (testicular, próstata, uterino, cervical) o casi específicos (mama), en general, el cáncer es más frecuente en los hombres, que además tienen un riesgo de diabetes ajustado por edad ligeramente superior³.

- **Raza / etnia:** la raza africana es la más propensa a desarrollar y morir por cáncer en comparación con las demás razas o etnias, lo que puede ser atribuido en parte al nivel socioeconómico de la población, pero los factores biológicos también juegan un importante papel, al igual que los estilos de vida y los factores medioambientales³.

2.2. Factores de riesgo modificables (no inherentes al individuo).

- **Sobrepeso, obesidad y cambios de peso:** el sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y $< 30 \text{ kg/m}^2$) y la obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) determinan un factor de riesgo importante para el desarrollo de muchos tipos de cáncer (mama, colon y recto, endometrio, páncreas, adenocarcinoma de esófago, hígado y vesícula biliar) en comparación con los individuos en normopeso ($IMC = 18,5-25 \text{ kg/m}^2$). Además, el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de mortalidad por cáncer de próstata. No obstante, se debe considerar la ganancia de peso como otro factor de riesgo a tener en cuenta, pues cuando ésta ocurre durante la adolescencia, se genera más tejido adiposo en comparación con la masa muscular y en ese caso la grasa corporal total sería mejor indicador del riesgo de cáncer que el IMC. Además, la obesidad y la resistencia a la insulina también se relaciona con una mayor incidencia de DM2, y en estos individuos, el perímetro abdominal o el tejido adiposo visceral están asociados con riesgo de cáncer independientemente del IMC. Por otra parte, la pérdida de peso se traduce en disminución del riesgo de desarrollar DM2 (cuando se controla la dieta y la actividad física, la incidencia de DM2 se reduce en un 58% en individuos en alto riesgo), pero no en una disminución del riesgo de cáncer de mama (dato que sí se observa en mujeres que se someten a cirugía bariátrica, cuyo riesgo de desarrollar cáncer de mama es ligeramente inferior en comparación con aquellas pacientes que no se someten a tales técnicas); así, la cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo para pacientes obesos con

DM2 (estudios meta-analíticos señalan que, tras dicha cirugía, la diabetes se resolvió en un 78% de los casos o mejoró al menos en un 87%)^{3,19}.

- **Dieta:** las dietas bajas en carnes rojas y procesadas y ricas en frutas, vegetales y cereales integrales están asociadas con un menor riesgo de varios tipos de cáncer, y aquellas que además son ricas en ácidos grasos monoinsaturados y fibra podrían prevenir el desarrollo de DM2, posiblemente mejorando la sensibilidad a la insulina. Asimismo, las dietas bajas en carbohidratos se asocian a pérdida de peso y mejora de la sensibilidad a la insulina. Por el contrario, las dietas ricas en alimentos de alta carga glucémica se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de DM2. The American Cancer Society, the World Cancer Research Fund y the American Institute for Cancer Research recomiendan limitar el consumo de alimentos con alta carga calórica y ricos en azúcares³.

- **Actividad física:** una actividad física moderada se asocia con un menor riesgo de cáncer de colon, cáncer de mama postmenopáusico y cáncer de endometrio. La actividad física tras el diagnóstico de determinados tipos de cáncer (mama y colorrectal) mejora la supervivencia³. El incremento de la actividad física en la diabetes se relaciona con mejores resultados, y tiene un rol preventivo: 30 minutos de actividad moderada/intensa al menos 5 días a la semana reduce sustancialmente (en un 25-36%) el riesgo de desarrollar DM2 en aquellos individuos sanos^{3,20}.

- **Tabaco:** el consumo de tabaco se relaciona con el 71% de las muertes por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (el cáncer de laringe, tracto digestivo superior, vejiga, hígado, páncreas, hígado, estómago, cérvix uterino y la leucemia también se relacionan con este factor). El tabaco es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes y empeora los resultados de ésta al aumentar el riesgo cardiovascular, retinopatía y otras complicaciones de la diabetes^{3,8}.

- **Alcohol:** el consumo moderado de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon/recto y mama^{3,8}.

El promover un buen control del peso, una dieta saludable y una actividad física regular ayuda a disminuir el riesgo de desarrollar DM2 (también mejora su pronóstico) y numerosos tipos de cáncer. Sin embargo, se necesitan más estudios que expliquen el rol propio de los hábitos de vida saludables en contraposición con los demás factores de riesgo.

3. ¿Qué tipos de cáncer están asociados con la diabetes?

La DM2 está asociada con un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas, endometrio, colon/recto, mama y vejiga), según se ha demostrado en los resultados de meta-análisis. Sin embargo, esta relación se ha observado a la inversa en el cáncer de próstata. Para otros tipos de cáncer específicos, no parece encontrarse asociación (cáncer de pulmón) o las evidencias aún no son concluyentes (cáncer de riñón y linfoma no Hodgkiniano)³. Los resultados se presentan en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Relación de riesgo relativo según tipo de cáncer en pacientes con diabetes tipo 2. Adaptación de "Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection"⁵ por Hope Cohen, Dara; LeRoith, Derek y "Diabetes and Cancer" por T.A. Chowdhury.

Estudio (según bibliografía)	Tipo de cáncer	Riesgo relativo (RR) Odds Ratio (OR) (metaanálisis, caso-control, cohorte)	Observaciones
(5) (5), (6) (5)	Mama	RR = 1,20 (CI _{95%} = 1,12-1,28) RR = 1,20 (CI _{95%} = 1,11-1,30) RR = 1,80 (CI _{95%} = 1,05-1,32)	Estudios meta-analíticos sugieren un incremento estadísticamente significativo del 20% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre pacientes diabéticos ⁶ .
(6) (5) (5) (5)	Próstata	RR = 0,91 (CI _{95%} = 0,86-0,96) RR = 0,89 (CI _{95%} = 0,72-1,11) RR = 0,84 (CI _{95%} = 0,76-0,93) RR = 0,81 (CI _{95%} = 0,71-0,92)	Asociación controvertida. La DM2 puede constituir un factor de protección frente al desarrollo de cáncer de próstata ⁶ .
(5)	Hepático	RR = 2,51 (CI _{95%} = 1,90-3,20)	No estudios meta-analíticos. Conexión relacionada con elevado riesgo de esteatosis no alcohólica, conduciendo a cirrosis y cáncer hepático ⁶ .
(6) (5) (5) (5)	Pancreático	OR = 1,80 (CI _{95%} = 1,70-1,90) RR = 1,94 (CI _{95%} = 1,53-2,46) RR = 1,73 (CI _{95%} = 1,59-1,88) RR = 1,82 (CI _{95%} = 1,66-1,89)	Relación más fuerte cuando la diabetes debuta, pues el cáncer pancreático se considera un estado diabetogénico ("causalidad reversa"). La aparición de diabetes es una buena razón para realizar screening de cáncer pancreático ⁶ .
(5)	Endometrial	RR = 2,10 (CI _{95%} = 1,75-2,53)	Relación más notoria con la Diabetes tipo 1 (RR = 3,15; CI _{95%} = 1,07-9,29) ⁶ .
(5), (6) (5) (5)	Colorrectal	RR = 1,30 (CI _{95%} = 1,20-1,40) RR = 1,36 (CI _{95%} = 1,23-1,50) RR = 1,29 (CI _{95%} = 1,16-1,43)	No hay diferencias significativas por sexo o por otros tipos de cáncer. La diabetes se asocia con mayor mortalidad por cáncer colorrectal ⁶ .
(5), (6)	Vejiga	RR = 1,24 (CI _{95%} = 1,08-1,42)	—
—	Renal	—	No estudios meta-analíticos. Numerosos estudios epidemiológicos sugieren un elevado riesgo de cáncer renal en pacientes diabéticos ⁶ .

4. Influencia de los tratamientos antidiabéticos sobre el riesgo, desarrollo y pronóstico del cáncer.

Esta enfermedad se desarrolla de forma progresiva, por lo que su tratamiento también lo es: según se desarrolla la patología se agregan más agentes antidiabéticos al tratamiento del paciente pudiendo incorporar insulina al tratamiento farmacológico (el 40-80% de diabéticos tipo 2 contempla esta posibilidad según su enfermedad evoluciona)³. Sin embargo, existe cierta preocupación acerca de cómo influyen estos agentes terapéuticos en el desarrollo del cáncer, lo que se relaciona en gran parte con su efecto sobre los niveles de insulina (*a priori*, los fármacos que aumentan los niveles endógenos de insulina —sulfonilureas, insulina subcutánea y análogos— podrían incrementar el riesgo de cáncer, mientras que aquellos antidiabéticos que reducen los niveles de insulina y mejoran la sensibilidad a ella —biguanidas y tiazolidindionas— podrían reducirlo)⁶.

4.1. Sulfonilureas: esta familia terapéutica (clorpropamida, tolbutamida, glipizida, gliclazida, glibenclamida, gliquidona...) responde a un mecanismo secretagogo: estimula las células β-pancreáticas para la liberación de insulina uniéndose a receptores específicos acoplados a canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), provoca el cierre de dichos canales de potasio,

aumenta la concentración de potasio en el interior de la célula y produce la despolarización seguida de la apertura de canales de calcio que permiten la entrada de este ión y que desencadena la exocitosis y secreción de insulina³. Son los más efectivos reduciendo la HbA_{1c}, pero tienen riesgo de causar hipoglucemia y aumento de peso. Algunos estudios observacionales sugieren un riesgo incrementado de cáncer o muerte por cáncer entre los individuos diabéticos tratados con estos fármacos en comparación con aquellos no tratados con sulfonilureas (la exposición a glibenclamida por al menos 36 meses se asocia con un riesgo 2,62 veces mayor de desarrollar cáncer y con un riesgo 2,1 veces mayor de muerte por varias causas)⁶; sin embargo, durante estos estudios se hallaron muy pocos casos de cáncer entre los pacientes tratados con este agente terapéutico, y por lo tanto éstos se limitan a examinar la asociación con cáncer específicos. No hay aún datos concluyentes publicados acerca de una asociación definitiva que indique mayor riesgo de cáncer en pacientes tratados con sulfonilureas, posiblemente porque su introducción en el mercado es relativamente nueva y no son tan comunes como otros antidiabéticos en la práctica clínica³.

4.2. Insulina y análogos: el tratamiento con insulina subcutánea resulta en elevados niveles de insulina en sangre, incrementando el riesgo de efectos adversos y tal vez de cáncer asociado a hiperinsulinemia⁶. La insulina glargina (un derivado de acción lenta, basal y prolongada) es la que se encuentra en el punto de mira de esta relación, por su elevada afinidad de unión a IGF-1R (y por tanto, con mayor potencia mitogénica)^{3,19}; algunos estudios muestran que el riesgo de cáncer aumenta en estos pacientes según aumentan las dosis de glargina y también se señala su relación directa con riesgo incrementado de cáncer de mama en pacientes diabéticas que llevan más de cinco años usando insulina glargina. Sin embargo, la Universidad de Carolina del Norte y el estudio ORIGIN (the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) no logran encontrar evidencias estadísticamente significativas de dicha asociación cuando se usa insulina glargina durante largos períodos de tiempo^{4,19}. Mientras que los datos que apuntan a esta relación no son concluyentes, el beneficio que se obtiene de la administración de insulina reduciendo las complicaciones micro- y macrovasculares es mayor que el riesgo de cáncer que se sospecha, pero actualmente hay puestos en práctica estudios más extendidos en el tiempo que ahondan en este área con el fin de esclarecer la citada asociación⁶.

4.3. Tiazolidindionas (TZDs): este grupo terapéutico (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona y la reciente ciglitazona) actúa aumentando la sensibilidad del organismo a la insulina uniéndose y ejerciendo su efecto en el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas γ (PPAR γ), por lo que no tienen el riesgo de causar hipoglucemia cuando se usan solas. Estudios *in vitro* sugieren un posible efecto anticancerígeno al inhibir el crecimiento celular e inducir la apoptosis y la diferenciación celular, mientras que algunos estudios en animales sugieren que los agonistas del PPAR podrían potenciar el proceso tumorigénico^{3,6}. En general, estos fármacos se asocian con un menor riesgo de cáncer colorrectal, pulmonar y de mama. Sin embargo, la pioglitazona (administrada de forma crónica y con dosis acumulativas) muestra incrementar el riesgo de cáncer de vejiga, mientras que el tratamiento con rosiglitazona se asocia con menores tasas tumorales comparada con la metformina. Hay evidencias de que las TZDs podrían incrementar la tasa de supervivencia en pacientes con diabetes mellitus y cáncer de mama o próstata, pero estos fármacos, que son de nueva introducción en el mercado, deben disponer de más estudios que definitivamente nos conduzcan a un solo sentido en su influencia en el cáncer⁴.

4.4. Metformina: esta biguanida constituye el tratamiento de primera línea en pacientes con DM2, ya que reduce los niveles de glucosa e insulina en plasma en pacientes con insulinoresistencia e hiperinsulinemia reduciendo la producción hepática de glucosa (órgano al que accede a través del transportador OCT1)¹⁰ y aumentando la sensibilidad a la insulina mediante el aumento del número de IR, su afinidad por dicho receptor y la expresión y actividad de GLUT-4³. Ésta ha demostrado en estudios *in vitro* ser un inhibidor dosis-dependiente del crecimiento celular (ya que genera condiciones de restricción calórica en la célula al disminuir la actividad de HK1 y 2 por inhibición alostérica y aumentar el cociente AMP/ATP, y además activa a LKB1, lo que resulta ambos en una estimulación de AMPK que inhibe la síntesis de proteínas por inhibición del complejo mTORC1 tanto de forma directa, como de forma indirecta activando el complejo TSC1/TSC2 que a su vez inhibe mTORC1), la proliferación, la transformación celular, y es capaz de inducir la parada del ciclo celular y la muerte celular específicamente en células madre tumorales en cuatro tipos genéticos de cáncer de mama^{3,5,6,10}. La metformina juega *a priori* un papel protector en el desarrollo de cáncer en pacientes diabéticos, y el tratamiento con metformina en monoterapia, por el momento, es el que menor riesgo de cáncer conlleva (esto se hace más pronunciado en los

pacientes con mayores niveles de hiperinsulinemia que en aquellos con menor hiperinsulinemia: la acción antihiperinsulinémica de la metformina contribuye a su actividad antineoplásica)³, y cuando se suma metformina a un tratamiento con insulina, también se ve reducido dicho aumento de riesgo en un 46%^{6,21}. Sin embargo, una de las limitaciones para evaluar su potencial como protector del desarrollo tumoral es el hecho de que la metformina se use en estadios tempranos de la enfermedad, cuando aún está controlada y no aparecen complicaciones, mientras que el resto de las terapias son añadidas después, según evoluciona la diabetes; por ello, es difícil concluir que la metformina es capaz de inhibir el proceso tumoral en personas diabéticas, aunque los resultados así lo indiquen de manera casi unánime⁶. Actualmente hay líneas de investigación abiertas (no concluyentes) sobre el posible uso de la metformina como coadyuvante en la quimioterapia, ya que parece reforzar la efectividad de los tratamientos en el cáncer de mama gracias a su capacidad para mimetizar condiciones celulares de restricción calórica y para inhibir la captación de glucosa por parte de estas células. Además, las células tumorales sobreexpresan el transportador OCT1, lo que facilita la entrada no solo de este fármaco en las células diana, sino también de quimioterápicos como el piriplatino¹⁰, aunque la variabilidad interindividual de la expresión de dicho transportador es la razón por la cual no todos los pacientes responden de forma similar a la metformina. Se necesitan más estudios epidemiológicos y de mayor duración para poder afirmar, de forma decisiva, el menor riesgo de cáncer bajo el tratamiento con metformina y su prometedor papel antineoplásico^{4,10}.

4.5. Terapia basada en incretinas: en respuesta a la ingesta de nutrientes, en el intestino se secreta GLP-1 (glucagon-like peptide-1), que estimula la secreción de insulina y retrasa el vaciado gástrico, mientras que la DPP-4 (dipeptidil-peptidasa-4) inactiva el GLP-1. Los análogos del GLP-1 (exenatida y liraglutida) y los inhibidores del DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina) potencian los efectos del GLP-1, mejorando la glucemia y ayudando a reducir peso^{3,6}. En estudios recientes, estas terapias han mostrado inducir hiperplasia pancreática ductal, por ello, probablemente incrementen el riesgo de pancreatitis crónica y cáncer de páncreas. Por este motivo, se desaconseja su uso en pacientes con historial de pancreatitis aguda^{3,4,6}.

Tanto la EMA como la AEMPS consideran que aún no se tiene suficiente información como para adoptar medidas reguladoras o cambiar el tratamiento en aquellos pacientes que

usen sulfonilureas o insulinas. La ADA y ACS asumen que este riesgo mayor de cáncer al que inicialmente apuntan los estudios poblacionales no debería ser un factor mayor a la hora de elegir entre los tratamientos disponibles para la diabetes, exceptuando casos individuales de historial médico con mayor riesgo de cáncer⁴.

CONCLUSIONES

Existe una relación estadística entre la diabetes y el cáncer y son cada vez más los estudios epidemiológicos observacionales que ahondan sobre ello; mientras que los cimientos científicos sobre los que se va construyendo dicha relación son cada vez más fuertes, están aún lejos de arrojar datos concluyentes. De forma teórica y hasta lo que los estudios epidemiológicos a corto plazo permiten, sí se puede afirmar dicha asociación: el nexo bioquímico directo que relaciona ambas patologías es la hiperinsulinemia crónica, responsable de que tanto la insulina (por su unión a IR-A y HR), el aumentado y más biodisponible IGF-1 (por su unión a IGF-1R y HR, esta vez con mayor afinidad), y la inducción a la formación de HR en este ambiente metabólico, sobreestímule la vía PI₃K/AKT, potenciando los efectos mitogénicos de mTORC1, a lo que se le suma la insulinoresistencia, el ambiente proinflamatorio, las adipocitoquinas y la mayor biodisponibilidad de las hormonas sexuales. Tras la publicación del consenso^{3,4} mencionado con anterioridad por la ADA y ACS, se plantean numerosas líneas de investigación a incidir sobre este área de conocimiento dotada de tanta importancia tanto para la ciencia como para el paciente, pero hasta el momento, los hallazgos sobre el mecanismo de acción de la metformina ya abren nuevas líneas de investigación en torno a su papel antineoplásico y como cabeza de serie en el desarrollo de futuros antineoplásicos, y el conocimiento de su mecanismo de acción resulta fundamental para comprender la relación bioquímica directa entre ambas patologías, ya que confluye en este solo fármaco su actividad antidiabética y prometedoramente antineoplásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nam H Cho, Whiting D, Guariguata L, Aschner Montoya P, Forouhi N, Hambleton I, et al. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition [monografía en Internet]. Bruselas: International Diabetes Federation; 2015 [acceso febrero de 2017]. Disponible en: www.diabetesatlas.org.
2. Wouter W. de Herder, Charis Eng. Obesity, diabetes mellitus, and cancer. *Endocr.-Relat. Cancer* [revista en Internet] 2012 [acceso marzo de 2017];19:5-7. DOI: 10.1530/ERC-12-0264.
3. Giovannucci E, Harlan DM, Archer, MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A Consensus Report. American Diabetes Association and American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* [revista en Internet] 2010 [acceso marzo de 2017];60(4):207-221. DOI: 10.3322/caac.20078

4. Handelsman Y, LeRoith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garver AJ, et al. Diabetes and Cancer - An AACE/ACE Consensus Statement. American Diabetes Association and American Cancer Society. *Endocr. Pract.* [revista en Internet] 2013 [acceso marzo de 2017];19(4):675-693. DOI: 10.4158/EP13248.CS
5. Cohen DH and LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr.-Relat. Cancer* [revista en Internet] 2012 [acceso marzo de 2017];19:27-45. DOI: 10.1530/ERC-11-0374
6. Chowdhury TA. Diabetes and Cancer. *Q J Med.* [revista en Internet] 2010 [acceso marzo de 2017];103:905-915. DOI: 10.1093/qjmed/hcq149
7. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la Diabetes: Resumen de orientación. Ginebra: Informe de un grupo de científicos de la OMS; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/diabetes/global-report/es/>.
8. Global Cancer Facts & Figures, 3rd Edition [monografía en Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2015 [acceso marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>.
9. Marble A. Diabetes and Cancer. *N Engl J Med.* [revista en Internet] 1934 [acceso marzo de 2017];211(8):339-349. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM193408232110801>.
10. Salani B, Del Rio A, Marini C, Sambuceti G, Cordera R, Maggi D. Review: Metformin, cancer and glucose metabolism. *Endocr.-Relat. Cancer* [revista en Internet] 2014 [acceso abril de 2017];21(6):461-471. DOI: 10.1530/ERC-14-0284
11. Boucher J, Kleinriders A, Kahn CR. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* [revista en Internet] 2014 [acceso abril de 2017];6:a009191:1-23. DOI: 10.1101/cshperspect.a009191
12. Gómez-Hernández A, Benoit Redondo N, Perdomo Loaiza L, Escribano Illanes O, Díaz-Castroverde S, Benito de las Heras, M. Role of insulin receptor A isoform and IGF-1R in the development of atherosclerotic plaque. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia* [revista en Internet] 2016 [acceso abril 2017];82(2):129-142. Disponible en: <https://www.analesranf.com>.
13. Andres SF, Simmons JG, Mah AT, Agostina Santoro M, Van Landeghem L, Kay Lund P. Insulin receptor isoform switching in intestinal stem cells, progenitors, differentiated lineages and tumors: evidence that IR-B limits proliferation. *J. Cell Sci.* [revista en Internet] 2013 [acceso abril de 2017];126:5645-5656. DOI: 10.1242/jcs.132985
14. Insulin Receptor Signaling Pathway. *Cell Signaling Technology.* 2016 [acceso abril 2017]. Disponible en: <https://www.cellsignal.com/contents/science-pathway-research-cellular-metabolism/insulin-receptor-signaling-pathway/pathways-irs>.
15. Freyre Bernal Sofia I. Papel del sistema de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) en la regulación del crecimiento y diferenciación trofoblástica [tesis doctoral]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de química; 2010.
16. Ullrich A, Gray A, W. Tam A, Yang-Feng T, Tsubokawa M, Collins C, et al. Insulin-like growth factor I receptor primary structure: comparison with insulin receptor suggest structural determinants that define functional specificity. *EMBO Journal* [revista en Internet] 1986 [acceso abril de 2017];5(10):2503-2512. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1167146/>.
17. López de la Torre Casares M. Revisión: Diabetes mellitus y cáncer: una visión global [monografía en Internet]. Granada: Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves; 2011 [acceso abril 2017]. Disponible en: http://mgfy.org/wp-content/uploads/2017/revistas_antes/revista_137/144-147.pdf.
18. Huang J, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J.* [revista en Internet] 2008 [acceso abril de 2017];412:179-190. DOI: 10.1042/BJ20080281
19. Merino Torres JF. Revisión: Diabetes y cáncer. *Diabetes práctica* [revista en Internet] 2013 [acceso abril de 2017];4(1):11-14. Disponible en: http://diabetespractica.com/revista_sp.html.
20. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* [revista en Internet] 2002 [acceso abril de 2017];25(12):2165-2171. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org>.
21. Bundó Vidiella M, Torres Baile JL, García Soidán FJ, Birulés Pons M. Update en diabetes. *Diabetes práctica* [revista en Internet] 2010 [acceso abril de 2017];1(2):13-23. Disponible en: http://diabetespractica.com/revista_sp.html.