

Explorando el vínculo clínico-epidemiológico entre el cáncer y la diabetes mellitus tipo 2

Exploring the clinical-epidemiological link between cancer and type 2 diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{3,4} <https://orcid.org/0000-0002-7991-0685>, Christian Andrés Valle Proaño, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4852-1302>, David Alejandro Silva Jara, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5860-3865>, David Josué Saavedra Verduga, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-1274-3835>, Rafael Antonio Rodríguez Aveiga, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0003-0626-4798>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad Técnica de Ambato. Provincia de Tungurahua. República del Ecuador.

⁴Maestrante en dirección y gestión sanitaria. Universidad internacional de la Rioja.

⁵Médico General, Hospital General Provincial Latacunga. Ministerio de Salud Pública. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

⁶Médico General Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: crisocristocristobal@hotmail.com

Resumen

Tanto la diabetes mellitus (DM) como el cáncer son enfermedades altamente prevalentes, cuya prominencia se encuentra en ascenso a nivel mundial. En la actualidad, se estima que más de 500 millones de personas tienen DM globalmente, con una prevalencia aproximada de 8,5% en la población adulta. Por otro lado, la incidencia del cáncer se ha elevado considerablemente en años recientes, actualmente estimada en 18,1 millones de casos nuevos anualmente. En la actualidad, se sabe que estas patologías co-ocurren con mayor frecuencia que la que podría esperar por azar, incluso tras ajustar las poblaciones en relación a la edad; donde aproximadamente 8-18% de los pacientes con cáncer tienen un diagnóstico adicional de DM. Más allá de esto, numerosos estudios han descrito correlaciones lineales entre la glicemia en ayuno y el riesgo de cáncer, incluso independientemente del diagnóstico de DM. Por otro lado, la DM guarda una relación particular con cada tipo específico de cáncer; y parece ser especialmente estrecha para el cáncer de colon y recto, hígado, páncreas y endometrio. Los distintos tipos de DM también parecen mostrar patrones epidemiológicos variantes para los tipos específicos de cáncer. Se han propuesto varios mecanismos fisiopatológicos subyacentes al vínculo entre el cáncer y la DM, entre los cuales destacan fundamentalmente la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la inflamación crónica. Cada uno de estos parece poder promover distintos procesos patológicos carcinogénicos de manera independiente. En esta revisión se discuten los conocimientos actuales sobre el vínculo entre la DM y el cáncer, tanto en el campo epidemiológico como fisiopatológico.

Palabras clave: diabetes mellitus, cáncer, hiperinsulinemia, hiperglicemia.

Abstract

Both diabetes mellitus (DM) and cancer are highly prevalent diseases whose prominence is on the rise worldwide. At present day, over 500 million patients have been estimated to have DM globally, with an approximate prevalence of 8.5% in the adult population. On the other hand, the incidence of cancer has increased considerably in recent years, with an estimate of 18.1 million new cases diagnosed each year. Currently, these diseases are known to co-occur with greater frequency than would be expected by chance, even after adjusting for age; where approximately 8-18% of all patients with cancer also have DM. Furthermore, numerous studies have described linear correlations between fasting blood glucose and cancer risk, even independently of the presence of DM. On the other hand, DM has displayed a particular relationship with each specific type of cancer; being more closely linked to cancer of the colon and rectum, liver, pancreas, and endometrium. The different types of DM also show distinct epidemiological behaviors. Various pathophysiological mechanisms have been proposed to underlie the link between cancer and DM, among which the most notable are hyperglycemia, hyperinsulinemia, and chronic inflammation. Each one of these appears to be able to independently promote various pathological carcinogenic cellular processes. This review discusses current knowledge on the relationship between DM and cancer, regarding both epidemiology and pathophysiology.

Keywords: diabetes mellitus, cancer, hyperglycemia, hyperinsulinemia.

Introducción

Tanto la diabetes mellitus (DM) como el cáncer son enfermedades altamente prevalentes, cuya prominencia se encuentra en ascenso a nivel mundial^{1,2}. En la actualidad, se estima que más de 500 millones de personas tienen DM globalmente, con una prevalencia aproximada de 8,5% en la población adulta³. Por otro lado, la incidencia del cáncer se ha elevado considerablemente en años recientes, actualmente estimada en 18,1 millones de casos nuevos anualmente⁴. Además, la DM y el cáncer se encuentran entre las diez primeras causas de mortalidad a nivel mundial, correspondiendo a decenas de millones de muertes cada año⁵. Este panorama refleja el impacto del fenómeno global de transición epidemiológica, donde con el envejecimiento de la población, la prevalencia de DM y cáncer es de 26,9% y 60% en los individuos mayores de 65 años de edad, respectivamente⁶.

El vínculo entre la DM y el cáncer ha sido objeto de intenso interés científico por más de 80 años; no obstante, esta asociación fue identificada por primera vez en estudios poblacionales en la década de los 1960s⁷. En la actualidad, se sabe que estas patologías co-ocurren con mayor frecuencia que la que podría esperar por azar, incluso tras ajustar las poblaciones en relación a la edad; donde aproximadamente 8-18% de los pacientes con cáncer tienen un diagnóstico adicional de DM⁶. La relación parece ser especialmente estrecha para algunos tipos específicos de cáncer: El riesgo relativo parece ser doble o superior para las neoplasias malignas de hígado, páncreas y endometrio, y de 1,2-1,5 para el cáncer colorrectal y mama⁸. No obstante, numerosos aspectos epidemiológicos aún no han sido esclarecidos en torno a este vínculo, incluyendo el impacto de factores concomitantes como la obesidad, y el curso y tratamiento de la DM y otras comorbilidades.

Asimismo, se han propuestos múltiples mecanismos fisiopatológicos subyaciendo la relación DM-cáncer, incluyendo la actividad proliferativa de la insulina y el eje IGF, al igual que la influencia de la inflamación crónica⁹. Sin embargo, también en este ámbito son abundantes aún las incógnitas por abordar. En esta revisión se discuten los conocimientos actuales sobre el vínculo entre la DM y el cáncer, tanto en el campo epidemiológico como fisiopatológico.

Riesgo de cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: panorama epidemiológico

En décadas recientes, numerosos estudios poblacionales robustos han identificado de manera consistente mayor riesgo de desarrollar cáncer en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). En el estudio DECODE, un trabajo multicéntrico que agrupó los datos de 44.655 pacientes de 17 cohortes europeas, se consiguió un riesgo ascendente de cáncer en relación con el desarrollo de la enfermedad, con un riesgo de 1,12 para los sujetos con prediabetes, 1,28 para aquellos con diagnóstico reciente de DM y 1,57

para aquellos con diagnóstico de larga data de esta enfermedad¹⁰. Jee y cols.¹¹ consiguieron resultados similares en 1.298.385 coreanos, demostrando una correlación lineal entre los niveles de glicemia en ayuno y la mortalidad total por cáncer, iniciando desde el rango prediabético de glicemia. Asimismo, en un estudio longitudinal de 10 años ejecutado en 7148 pacientes italianos con DM2, se consiguió un incremento de 16% en la mortalidad por cáncer en mujeres¹². En este sentido, aunque existen diferencias leves entre distintas poblaciones, en general, el mayor riesgo de cáncer atribuido a la DM2 parece ser independiente del sexo, el índice de masa corporal (IMC), los niveles séricos de ácido úrico y la presencia de hipertensión arterial¹³.

Los hallazgos de correlaciones lineales entre la glicemia en ayuno y el riesgo de cáncer, incluso independientemente del diagnóstico de DM, han llamado especial atención al diagnóstico y abordaje temprano de los trastornos del metabolismo glucídico. En el estudio Me-Can llevado a cabo en cohortes de Noruega, Austria y Suecia, cada incremento de 1 mmol/L en los niveles de glicemia de ayuno se asoció con una razón de riesgo de 1,05 y 1,11 para incidencia total de cáncer en hombres y mujeres, respectivamente¹⁴. Más allá de esto, se ha propuesto que este impacto esté infravalorado, como resultado de variaciones intraindividuales aleatorias en los niveles de glicemia en ayuno. Se ha reportado que las cifras estimadas de riesgo de cáncer en DM podrían ser hasta cuatro veces más elevadas al ajustar para estas variaciones¹⁵. De manera similar, los niveles de HbA1C elevados, tanto en el rango prediabético como en los pacientes con DM, se han vinculado con mayor riesgo de cáncer¹⁶.

El vínculo entre la DM y el cáncer muestra rasgos característicos para cada tipo específico de cáncer. La DM parece ser un factor de riesgo independiente para el carcinoma hepatocelular, incluso tras ajustar para el consumo de alcohol, las infecciones por hepatitis B y C, y hemocromatosis, como encontrado en los estudios poblacionales amplios de Dávila y cols.¹⁷ y Lagiou y cols.¹⁸. Adicionalmente, en una revisión sistemática que incluyó 18 estudios de cohorte, los individuos con DM mostraron un incremento del 101% en el riesgo de cáncer y de 56% en la mortalidad por cáncer, en relación con aquellos sin DM¹⁹. De manera similar, en un meta-análisis que incluyó 8 estudios caso-control y 13 estudios de cohorte, la DM se asoció con una razón de riesgo de 1,43 para cáncer del tracto biliar²⁰. Adicionalmente, la DM también podría promover el desarrollo de litiasis biliar, la cual es un factor de riesgo conocido para el cáncer del tracto biliar²¹. La evidencia concerniente al cáncer de páncreas es comparativamente preliminar debido a la mayor heterogeneidad metodológica existente en los reportes actualmente disponibles. No obstante, en un meta-análisis reciente que incluyó 35 estudios de cohorte, se consiguió un riesgo mayor para cáncer de páncreas en los sujetos con DM que en aquellos sin este diagnóstico, independientemente de la localidad, sexo, consumo de alcohol, IMC y antecedentes tabáquicos²².

El estudio del vínculo epidemiológico entre la DM y el cáncer gástrico se enfrenta a obstáculos similares, con gran disparidad en la metodología de las investigaciones disponibles. En un estudio prospectivo de 11 años de duración en 97.711 individuos japoneses, se consiguió una incidencia significativamente mayor de cáncer gástrico en las mujeres con DM, sin relación alguna en la población masculina²³. Estos hallazgos han sido confirmados en un meta-análisis que incluyó 4 estudios caso-control y 17 estudios de cohorte, y determinó una razón de riesgo de 1,18 para el cáncer gástrico sólo en las mujeres con DM, tras ajustar para los antecedentes tabáquicos, IMC, actividad física y factores dietarios²⁴. Notoriamente, se ha observado que el impacto de la DM en el desarrollo del cáncer gástrico parece ser mayor en los sujetos con infección por *H. pylori* y la hiperglicemia podría amplificar la influencia de este factor de riesgo²⁵. En contraste, la DM muestra evidencia robusta para su asociación con el cáncer colorrectal, en conjunto con la inactividad física y la obesidad²⁶. En varios meta-análisis, la DM se ha asociado con mayor incidencia de cáncer colorrectal y con mayor mortalidad debido al mismo, independientemente del sexo, antecedentes familiares de cáncer colorrectal, antecedentes tabáquicos, nivel de actividad física e IMC^{27,28}.

La evidencia actualmente disponible relativa a los distintos tipos de cáncer en las vías urinarias es menos contundente. En un meta-análisis llevado a cabo por Larsson y cols.²⁹ que incluyó 9 estudios de cohorte, se encontró una asociación significativa, si bien débil, entre la DM y el cáncer renal. Notablemente, esta asociación perdió significancia al ajustar por IMC y la presencia de obesidad; sugiriendo que estos factores tienen un impacto confusor importante en este contexto. De manera similar, los hallazgos describiendo una asociación entre la DM y el cáncer de vejiga son relativamente inconsistentes, sugiriendo un efecto importante para factores confusores³⁰.

Por el contrario, la relación entre la DM y el cáncer de mama es mucho más clara. En un meta-análisis con 5 estudios caso-control y 15 estudios de cohorte, la DM se asoció con un riesgo 20% mayor de cáncer de mama³¹. Esta relación parece ser independiente del IMC. No obstante, el rol de la menopausia como moduladora del vínculo entre la DM y el cáncer de mama aún no ha sido esclarecido³². La DM y el cáncer endometrial parecen compartir un vínculo similar; fundamentalmente modulado por el impacto global de la hiperinsulinemia en el sistema endocrino de la mujer³³. Finalmente, la DM muestra un perfil radicalmente diferente en relación al cáncer de próstata, donde los individuos con DM muestran un riesgo significativamente menor de desarrollar esta malignidad³⁴. Esto se ha atribuido a numerosos factores posibles, como niveles disminuidos de testosterona, globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG) y el efecto de variantes del gen HNF1B, que predispone al desarrollo de DM y se ha asociado a menor riesgo de cáncer de próstata³⁵.

La mayoría de los estudios evaluando la asociación entre la DM y el cáncer se enfocan en la DM2 debido a su prevalencia mucho más elevada en la población general. No obstante, la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) muestra un patrón epidemiológico particular y distinto, que podría reflejar las diferencias endocrino-metabólicas en la fisiopatología de estas enfermedades³⁶. En un estudio multicéntrico con 9.149 sujetos de 5 países, se consiguió mayor riesgo de cáncer en general para los pacientes con DM1 de ambos sexos, y específicamente para el cáncer gástrico, hepático, pancreático, endometrial y renal. En contraste, el riesgo fue significativamente menor para el cáncer de próstata y mama en los pacientes con DM1³⁷. Asimismo, en un meta-análisis de Sona y cols.³⁸ que incluyó 15 estudios observacionales y 13 estudios de cohorte, se consiguió una razón de riesgo de 1,29 para el desarrollo de cáncer en pacientes con DM1. En particular, el riesgo fue significativamente mayor para el cáncer gástrico, broncopulmonar, pancreático, hepático, ovárico y renal; mientras que el riesgo de cáncer de mama fue significativamente menor en estos pacientes.

Vínculos fisiopatológicos entre la diabetes mellitus y el cáncer

Se han identificado tres componentes fisiopatológicos principales que promueven de manera independiente el desarrollo de cáncer en el contexto de la DM: la hiperglicemia, la hiperinsulinemia y la inflamación crónica⁷. Adicionalmente, la obesidad puede potenciar la influencia de cada uno de estos factores, además actuando como perpetuador de las alteraciones inmunológicas y metabólicas presentes³⁹. En modelos de carcinogénesis en ratones, la hiperglicemia causada por déficit de insulina se ha asociado a mayor desarrollo tumoral⁴⁰. La hiperglicemia parece potenciar directamente procesos como la proliferación, invasión y migración celular, al igual que la mutagénesis. Se ha propuesto que esto ocurra como resultado de la activación de la vía de señalización de Wnt/ β -catenina⁴¹. La hiperglicemia además perpetúa la presencia de la hiperinsulinemia y la inflamación crónica; las cuales a la vez promueven el mantenimiento de hiperglicemia, efectivamente construyendo un circuito patológico de retroalimentación positiva⁴².

Por otro lado, la hiperinsulinemia es un elemento típico conseguido como resultado de la resistencia a la insulina, el fenómeno fisiopatológico esencial de la DM2⁴³. El involucramiento de la señalización insulínica en la progresión del cáncer es bien conocido, desde los hallazgos de sobreexpresión de receptores de insulina e IGF-1 en células cancerosas⁴⁴. Este efecto parece ser mediado por la isoforma A del receptor de insulina, que puede unirse tanto a insulina como a IGF, e inducir la transducción de señales mitogénicas⁴⁵. Además, la hiperinsulinemia puede potenciar la expresión de IGF1 y su receptor a nivel de los hepatocitos, favoreciendo aún más el crecimiento celular⁴⁶. Asimismo, la hiperinsulinemia reduce los niveles circulantes de la proteína de unión a IGF, lo cual incrementa la fracción bioactiva disponible de IGF-1⁴⁷. La activación de los receptores

de insulina e IGF resulta en la activación de varias cascadas intracelulares mitogénicas y carcinogénicas, incluyendo las vías PI3K/PKB/mTOR, PI3K/PKB/forkhead box O, y Ras/MAPK/ERK⁴⁸. También se inactiva la GSK-3 β , lo cual resulta en la desinhibición de la vía de la β -catenina, también vinculada con carcinogénesis y resistencia a la quimioterapia⁴⁹.

Finalmente, la inflamación crónica de bajo grado es un elemento bien conocido de la DM, manifestado a través de niveles incrementados de TNF, IL-6 y proteína C-reactiva⁵⁰. Se ha observado que la inflamación persistente favorece la inestabilidad genética y se asocia con riesgo de cáncer⁵¹; y a la inversa, el tratamiento con agentes anti-inflamatorios parece poder reducir el riesgo de algunos tipos de cáncer⁵². El impacto de la inflamación en la carcinogénesis parece estar mediado principalmente a través del estrés oxidativo crónico. Las moléculas oxidantes no sólo promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias, sino también la activación de receptores de la inmunidad innata, especialmente los receptores Toll-like⁵³. Además, las especies reactivas de oxígeno pueden dañar directamente moléculas lipídicas, proteicas y de ADN, favoreciendo la carcinogénesis⁵⁴. Las diversas señales pro-inflamatorias también finalizan en la activación del NF- κ B, el cual participa en la proliferación y supervivencia de las células malignas, promueve la angiogénesis y metástasis, atenúa la actividad de los sistemas de inmunidad adaptativa y modula la respuesta a agentes hormonales y quimioterapéuticos⁵⁵.

Conclusiones

Los hallazgos actuales en relación al vínculo entre la DM y el cáncer demandan atención en la práctica clínica. En efecto, el crecimiento desmedido en el comportamiento epidemiológico de ambas entidades se traducirá en una carga severa para los sistemas de salud pública, al igual que un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes. En este sentido, el enfoque preventivo para la atención en salud toma especial relevancia. En particular, el cribado de cáncer en pacientes con DM podría ser especialmente beneficioso³⁶. Este proceso debe ser guiado por la caracterización epidemiológica de los grupos de riesgo descritos para DM y cáncer. Asimismo, la promoción de estilos de vida saludables sería la primera línea de abordaje preventivo, tanto en el ámbito nutricional como respecto a la actividad física, con énfasis en el control del peso corporal⁸. Por último, existe aún mucho campo por explorar en la comprensión de la etiopatogenia del cáncer en el contexto de la DM. En el futuro, el mayor conocimiento de estos aspectos podría guiar el diseño y aplicación de estrategias terapéuticas noveles.

Referencias

1. Contreras F, Barreto N, Jiménez S, Terán L, Castillo A, García M, et al. Complicaciones Macrovasculares en Diabetes Tipo 2 Asociación con Factores de Riesgo. AVFT – Arch Venez Farmacol Ter. 2000;19(2):112-6.
2. Ramírez D, González R, Gutiérrez K, Cedeño A, Angulo M, Moliné J, et al. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes en pacientes adultos que asisten al servicio de nutrición integral de una franquicia de servicios de salud en la ciudad de Maracay, Venezuela. *Latinoam Hipertens*. 2014;9(4):1-8.
3. Kaiser AB, Zhang N, Pluijm WVD. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028). *Diabetes*. 1 de julio de 2018;67(Supplement 1):202-LB.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
5. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. [citado 25 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
6. Habib SL, Rojna M. Diabetes and Risk of Cancer. *ISRN Oncol*. 2013;2013:1-16.
7. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. julio de 2015;95(3):727-48.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and Cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 1 de julio de 2010;33(7):1674-85.
9. Xu C-X. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes*. 2014;5(3):372.
10. Zhou, XH, Qiao, Q, Zethelius, B et al. Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53: 1867– 76.
11. Jee, SH, Ohrr, H, Sull, JW, Yun, JE, Ji, M, Samet, JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA* 2005;293: 194– 202.
12. Verlato, G, Zoppini, G, Bonora, E, Muggeo, M. Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care* 2003; 26: 1047– 51.
13. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N Engl J Med*. 3 de marzo de 2011;364(9):829-41.
14. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, et al. Blood Glucose and Risk of Incident and Fatal Cancer in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can): Analysis of Six Prospective Cohorts. *PLoS Med*. 22 de diciembre de 2009;6(12):e1000201.
15. Bragg F, Li L, Bennett D, Guo Y, Lewington S, Bian Z, et al. Association of Random Plasma Glucose Levels With the Risk for Cardiovascular Disease Among Chinese Adults Without Known Diabetes. *JAMA Cardiol*. 1 de octubre de 2016;1(7):813-23.
16. Yang X, Ko GTC, So WY, Ma RCW, Yu LWL, Kong APS, et al. Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes*.

mayo de 2010;59(5):1254-60.

17. Davila, JA, Morgan, RO, Shaib, Y, McGlynn, KA, El-Serag, HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut* 2005; 54:533–9.
18. Lagiou, P, Kuper, H, Stuver, SO, Tzonou, A, Trichopoulos, D, Adami, HO. Role of diabetes mellitus in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1096–9.
19. Wang, C, Wang, X, Gong, G et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639–48.
20. Ren, HB, Yu, T, Liu, C, Li, YQ. Diabetes mellitus and increased risk of biliary tract cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22: 837–47.
21. Shebl, FM, Andreotti, G, Rashid, A et al. Diabetes in relation to biliary tract cancer and stones: a population-based study in Shanghai, China. *Br J Cancer* 2010; 103: 115–9.
22. Ben, Q, Xu, M, Ning, X, Wang, Y, Li, Y. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1928–37.
23. Inoue, M, Iwasaki, M, Otani, T, Sasazuki, S, Noda, M, Tsugane, S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006; 166:1871–7.
24. Ge Z, Ben Q, Qian J, Wang Y, Li Y. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. Noviembre de 2011;23(12):1127-35.
25. Ikeda, F, Doi, Y, Yonemoto, K et al. Hyperglycemia increases risk of gastric cancer posed by *Helicobacter pylori* infection: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2009; 136: 1234–41.
26. American Institute for Cancer Research. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective 2007. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007.
27. Jiang, Y, Ben, Q, Shen, H, Lu, W, Zhang, Y, Zhu, J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2011; 26: 863–76.
28. Will, JC, Galuska, DA, Vinicor, F, Calle, EE. Colorectal cancer: another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 1998; 147:816–25.
29. Larsson, SC, Wolk, A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetologia* 2011; 54:1013–8.
30. Larsson, SC, Orsini, N, Brismar, K, Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49:2819–23.
31. Larsson, SC, Mantzoros, CS, Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121: 856–62.
32. Kaaks, R, Rinaldi, S, Key, TJ et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1071–82.
33. Friberg, E, Orsini, N, Mantzoros, CS, Wolk, A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50: 1365–74.
34. Kasper, JS, Giovannucci, E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2056–62.
35. Sun, J, Zheng, SL, Wiklund, F et al. Evidence for two independent prostate cancer risk-associated loci in the HNF1B gene at 17q12. *Nat Genet* 2008; 40: 1153–5.
36. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Osame K, Noda M. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig*. 6 de mayo de 2013;4(3):225-32.
37. Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson A-M, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. *Diabetologia*. 2016;59:980-8.
38. Sona MF, Myung S-K, Park K, Jargalsaikhan G. Type 1 diabetes mellitus and risk of cancer: a meta-analysis of observational studies. *Jpn J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2018;48(5):426-33.
39. Ohashi K, Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25: 348–355.
40. Yamasaki K, Hayashi Y, Okamoto S, Osanai M, Lee GH. Insulin-independent promotion of chemically induced hepatocellular tumor development in genetically diabetic mice. *Cancer Sci*. 2010;101:65–72.
41. Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Ardila-González S, De la Vieja A, García-Jiménez C. Glucose-induced β -catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer. *Mol Cell*. 2013;49:474–486.
42. Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell*. 2012;21:297–308.
43. Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens* 2011; 13: 238–243.
44. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: Risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control*. 2012;23:967–981.
45. Chettouh H, Fartoux L, Aoudjehane L, Wendum D, Clapéron A, Chrétien Y, Rey C, Scatton O, Soubrane O, Conti F, et al. Mitogenic insulin receptor-A is overexpressed in human hepatocellular carcinoma due to EGFR-mediated dysregulation of RNA splicing factors. *Cancer Res*. 2013;73:3974–3986.
46. Djiogue S, Nwabo Kamdje AH, Vecchio L, Kipanyula MJ, Farahna M, Aldebasi Y, Seke Etet PF. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:R1–R17.
47. Qin L, Wang Y, Tao L, Wang Z. AKT down-regulates insulin-like growth factor-1 receptor as a negative feedback. *J Biochem*. 2011;150:151–156.
48. Alvino CL, Ong SC, McNeil KA, Delaine C, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE. Understanding the mechanism of insulin and insulin-like growth factor (IGF) receptor activation by IGF-II. *PLoS*

- One. 2011;6:e27488.
49. Fleming HE, Janzen V, Lo Celso C, Guo J, Leahy KM, Kronenberg HM, Scadden DT. Wnt signaling in the niche enforces hematopoietic stem cell quiescence and is necessary to preserve self-renewal in vivo. *Cell Stem Cell*. 2008;2:274–283.
 50. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Rev Immunol* 2011; 11: 85–97.
 51. Del Prete A, Allavena P, Santoro G, Fumarulo R, Corsi MM, Mantovani A. Molecular pathways in cancer-related inflammation. *Biochem Med (Zagreb)* 2011;21:264–275.
 52. Brasky TM, Potter JD, Kristal AR, Patterson RE, Peters U, Asgari MM, Thornquist MD, White E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence by sex in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort. *Cancer Causes Control*. 2012;23:431–444.
 53. Xu C-X, Zhu H-H, Zhu Y-M. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes*. 15 de junio de 2014;5(3):372-80.
 54. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7:e330–e341.
 55. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer*. 2013;12:86.

Manuel Velasco (Venezuela) **Editor en Jefe** - Felipe Alberto Espino Comercialización y Producción
Reg Registrada en los siguientes índices y bases de datos:

WEB OF SCIENCE (WOS)

SCOPUS, EMBASE, Compendex, GEOBASE, EMBiology, Elsevier BIOBASE, FLUIDEX, World Textiles,

OPEN JOURNAL SYSTEMS (OJS)

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal),

Google Scholar

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

LIVECS (Literatura Venezolana para la Ciencias de la Salud), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias), REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER UCV, DRJI (Directory of Research Journal Indexing)

CLaCALIA (Conocimiento Latinoamericano y Caribeño de Libre Acceso), EBSCO Publishing, PROQUEST



Esta Revista se publica bajo el auspicio del
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Universidad Central de Venezuela.



cdch-ucv.net

publicaciones@cdch-ucv.net

WWW.REVHIPERTENSION.COM

WWW.REVDIABETES.COM

WWW.REVSINDROME.COM

WWW.REVISTAAVFT.COM