

Diabetes mellitus y cáncer: relación, factores de riesgo, interacción entre tratamientos, pronóstico y manejo clínico

Clara Esport García

Centro de Atención Primaria Trinitat Vella, Institut Català de la Salut (ICS), Barcelona

Alfonso García Valverde

Grupo de Investigación Traslacional en Sarcomas, Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO), Barcelona

RESUMEN

La diabetes mellitus y el cáncer son dos enfermedades que en ocasiones coexisten y cuya incidencia y prevalencia van en aumento. Ambas se consideran enfermedades multifactoriales y, por tanto, implican factores tanto genéticos como ambientales. En este sentido, varios estudios han determinado que la diabetes mellitus es un factor de riesgo para el desarrollo de ciertos tumores sólidos como el cáncer de colon, el de páncreas, el de hígado o el de mama. Sin embargo, el mecanismo molecular que relaciona ambas enfermedades no ha sido totalmente dilucidado. Algunos fármacos antineoplásicos causan, como efecto secundario, una situación de hiperglucemia. Además, algunos de estos fármacos pueden empeorar algunas de las complicaciones clínicas asociadas a la diabetes mellitus. Por todo ello, es fundamental que el tratamiento y seguimiento de estos pacientes se aborde por un equipo multidisciplinar.

Palabras clave: diabetes mellitus, cáncer, hiperglucemia.

Keywords: diabetes mellitus, cancer, hyperglycemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad común entre los pacientes con cáncer. Sin embargo, muy pocos estudios prospectivos han evaluado su impacto real dentro de esta enfermedad. Se estima que al rededor del 10% de la población de Norteamérica padece DM, entre los cuales, en el 95% de los casos se corresponde con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{1,2}. De manera similar, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 8,5% de la población mundial mayor de 18 años padece DM³. Varios estudios han postulado la diabetes como un factor de riesgo en diferentes tipos de cáncer, como en el de páncreas, colon, hígado, mama y endometrio. A su vez, los pacientes oncológicos con DM han de hacer frente a una serie de problemas concretos. Un ejemplo es el uso de determinados fármacos como los esteroides, ampliamente utilizados en pacientes oncológicos, que pueden agravar sus síntomas (ver el epígrafe *Complicaciones diabéticas que condicionan el tratamiento*). Debido a estas complicaciones añadidas, varios estudios han encontrado una tasa de mortalidad superior en pacientes

oncológicos con diabetes mellitus, en comparación con los que no presentan esta enfermedad.

En este sentido, la mortalidad anual de las personas con diabetes mellitus es el doble que la de las personas sin ella de la misma edad⁴. Las personas con DM pueden presentar complicaciones relacionadas con la enfermedad como son insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular o neuropatía periférica. En paciente oncológicos, esta situación puede conllevar una limitación a la hora de utilizar determinados fármacos o reducir sus dosis, lo que puede provocar una menor respuesta a las terapias antineoplásicas y, por tanto, una reducción del tiempo de supervivencia de estos pacientes.

En los últimos años se han llevado a cabo grandes avances en nuestra comprensión de la fisiopatología tanto la diabetes mellitus como del cáncer. Por ello, esta revisión pretende proporcionar una visión global de la relación entre estas dos enfermedades, abarcando la epidemiología, factores de riesgo,

fisiopatología e interacción entre tratamientos de ambas patologías, con el objetivo último de que sirva de ayuda para el manejo clínico de estos pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

La diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer tienen varios factores de riesgo en común, como son la obesidad, el tabaco, la edad, un estilo de vida sedentario o una dieta rica en grasas saturadas. Además, la incidencia y prevalencia de ambas enfermedades ha ido en aumento en los últimos años. Se estima que actualmente hay más de 450 millones de personas en el mundo afectadas por algún tipo de diabetes, mientras que el número de personas afectadas por algún tipo de cáncer (excepto cáncer de piel que no sea melanoma) es aproximadamente de 19 millones^{5,6}. El cáncer es una enfermedad que afecta predominantemente a personas de edad avanzada, siendo el 60% de los nuevos diagnósticos en personas de más de 65 años⁷. Por su parte, el 25% de las personas mayores de 65 años desarrollan DM2⁸. Se estima que entre el 8 y el 20% de los pacientes con cáncer padecen DM2, siendo este porcentaje variable dependiendo del tipo de cáncer⁹. Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus en la población general, es importante el cribado para diabetes en pacientes diagnosticados de cáncer por su repercusión en la elección de tratamiento y en las eventuales complicaciones clínicas que pueda experimentar el paciente.

RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER

Riesgo de cáncer en pacientes diabéticos

Diferentes condiciones clínicas relacionadas con la diabetes mellitus pueden incrementar el riesgo de desarrollar un cáncer o agravar la situación de uno preexistente, es el caso de la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, o los niveles elevados de insulina y de los factores de crecimiento insulínico (IGF-1). La insulina es una hormona proteica miembro de una familia de factores de crecimiento que incluyen, entre otros, el IGF-1 e IGF-2. Además de sus consecuencias metabólicas, la unión de la insulina a su receptor de membrana en una célula tiene un efecto promitogénico¹. Por lo tanto, una situación de alta concentración de insulina, tal y como ocurre en la DM2, es una situación favorable para el desarrollo tumoral. Esta situación puede ser más prevalente en el hígado y el páncreas, ya que la insulina se produce en este último y es transportada hasta el hígado a través de la vena porta hepática.

Además de los altos niveles de insulina, otros factores como la hiperglucemia, el estrés oxidativo, la alta presencia de citoquinas proinflamatorias y la disregulación de las hormonas sexuales han demostrado favorecer la proliferación celular descontrolada, que puede derivar eventualmente en el desarrollo de un cáncer. En este sentido, varios estudios han demostrado que niveles elevados de glucosa generan un ambiente permisivo para la proliferación de las células tumorales¹. Por su parte, la obesidad está estrechamente relacionada con la DM2, y puede también generar un contexto favorable para el desarrollo tumoral: como consecuencia de la gran acumulación de tejido adiposo, se produce un incremento en los niveles periféricos de estrógenos, que ejercen efectos promitogénicos sobre determinados tejidos. Además, el exceso de grasa se asocia con un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una situación de inflamación crónica, que deriva en la liberación constante de citoquinas proinflamatorias. Todo esto genera un contexto muy favorable para la transformación celular y la proliferación de células cancerosas.

Papel del microbioma

El microbioma es una comunidad microbiana específica que ocupa un hábitat concreto y tiene unas características determinadas. En el ser humano, el microbioma intestinal se define como la población microbiana formada por bacterias, virus, levaduras, protozoos y hongos, que ocupa el tracto intestinal, interaccionando entre sí y con el huésped, y que tiene un papel destacado en la homeostasis, así como en el desarrollo de algunas enfermedades^{10,11}. La relación entre el microbioma digestivo, la diabetes y el cáncer todavía no está bien caracterizada. Sin embargo, diversos estudios han evidenciado que la disbiosis, fenómeno por el cual se produce una alteración del microbioma digestivo debido a factores externos, como la dieta, e internos, como citoquinas inflamatorias, está estrechamente relacionada con la resistencia a la insulina, así como con la aparición de diferentes tipos de neoplasias gastrointestinales como hígado, páncreas y colon.

Lo expuesto anteriormente resalta la importancia del microbioma y evidencia la necesidad de nuevos estudios que profundicen en los mecanismos moleculares subyacentes a los cambios de este, así como su influencia en el desarrollo de ciertas enfermedades como la diabetes mellitus o el cáncer.

Relación epidemiológica

La mayoría de los estudios publicados que abordan la asociación entre diabetes mellitus y cáncer no hacen distinciones

entre diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y DM2, por lo que resulta difícil establecer la asociación de cada una de ellas con el cáncer por separado. Sin embargo, debido a la diferencia existente en la incidencia de ambos tipos de DM, la mayoría de las investigaciones incluyen principalmente la DM2.

Así, en un metaanálisis que incluía 151 cohortes compuestas por más de 32 millones de personas, 1,1 millones de casos de cáncer y 150.000 muertes relacionadas con cáncer, se encontró una fuerte asociación entre la DM2 y un aumento en la incidencia de varios tipos de cáncer, incluyendo hígado, páncreas y endometrio, además de un aumento en la mortalidad derivada del cáncer de páncreas¹². Asimismo, un metaanálisis en el que se incluyeron 40 estudios definió la diabetes mellitus como un factor de riesgo independiente para el carcinoma hepatocelular¹³. En la misma línea, otro metaanálisis basado en 35 estudios de cohortes estableció la diabetes mellitus como un factor de riesgo independiente para el cáncer de páncreas¹⁴. Sin embargo, cabe mencionar que la relación entre el cáncer de páncreas y la diabetes es compleja. Esto es debido a que un diagnóstico de DM, cuyo origen es una resistencia periférica a la insulina o una falta de producción de esta, puede resultar un signo temprano del cáncer de páncreas. Por tanto, en este caso la DM no se relacionaría con el origen de la neoplasia, sino que sería una consecuencia derivada de la misma¹⁵. Por último, una revisión paraguas que recogía 27 metaanálisis sobre la relación existente entre DM2 y diferentes tipos de cáncer, encontró un incremento en el riesgo relativo de un 10 % en los pacientes con diabetes mellitus a la hora de desarrollar algún tipo de cáncer¹⁶.

Pronóstico

La diabetes mellitus puede influir negativamente en el pronóstico de los pacientes con cáncer a tres niveles diferentes: (1) puede agravar las comorbilidades asociadas al crecimiento tumoral, además de facilitar su desarrollo; (2) puede condicionar o limitar el tratamiento farmacológico antineoplásico; y (3) puede incrementar el riesgo de muerte por causas no relacionadas con el cáncer.

Detallemos cada nivel:

1. De acuerdo con esto, pacientes con una diabetes mellitus avanzada en los que se produce una situación caracterizada por niveles elevados de insulina o de IGFs y unos niveles sanguíneos de glucosa elevados, experimentan una tasa de mortalidad superior tras el diagnóstico y tratamiento de un cáncer subyacente. En este sentido, algunos

estudios epidemiológicos han encontrado una asociación lineal entre la concentración de glucosa en sangre y la mortalidad relacionada con ciertos tipos de cáncer. Una revisión sistemática de más de 20 estudios encontró un incremento en el riesgo de muerte por cualquier causa en pacientes oncológicos que tenían una DM preexistente al desarrollo del tumor¹⁷. Otro estudio encontró una correlación entre los niveles basales de insulina y una mayor tasa de recidiva y mortalidad en pacientes de cáncer de mama sin diabetes¹⁸. De igual modo, la diabetes mellitus también se ha asociado con un mayor riesgo de recidiva y mortalidad en pacientes de cáncer de colon avanzado¹⁹.

2. Hay estudios que han evidenciado que, en pacientes con DM y diferentes tipos de cáncer, el tratamiento antineoplásico que se lleva a cabo es menos agresivo. Esto se puede deber a que los fármacos de referencia están contraindicados para pacientes con diabetes, o que la toxicidad derivada de los tratamientos oncológicos se ve agravada debido a la DM subyacente del paciente. Del mismo modo, se ha visto que los pacientes con diabetes pueden tener incidencias superiores de diarrea, leucopenia, trombocitopenia o hipocalcemia, entre otras.
3. Otros estudios han demostrado que los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de complicaciones derivadas de infecciones o eventos cardiovasculares.

INTERACCIÓN ENTRE TRATAMIENTOS

Diabetes y cáncer

La insulina es la base del tratamiento para la DM1. Sin embargo, en el caso de la DM2, se utilizan tanto agentes hipoglucemiantes como insulina. A pesar de que siempre ha habido una cierta preocupación por si el tratamiento con insulina, y en concreto con insulina glargina, puede incrementar el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer, los estudios que han explorado esta posibilidad no han encontrado evidencias sólidas que confirmen esta asociación. Respecto a otros antidiabéticos no insulínicos, como los agonistas del receptor de glucagón (arGLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDDP-4), los estudios que se han realizado han arrojado resultados contradictorios y poco concluyentes.

Por el contrario, varios estudios preclínicos, apoyados posteriormente por estudios epidemiológicos han demostrado un rol antineoplásico de la metformina, una biguanida de administración oral comúnmente utilizada para el tratamiento de la DM2 y con efectos antihiperoglucemiantes al reducir la glucosa

Diabetes mellitus y cáncer: relación, factores de riesgo, interacción entre tratamientos, pronóstico y manejo clínico

en plasma posprandial y basal¹. No obstante, no se ha realizado ningún estudio aleatorizado que haya confirmado esta actividad antineoplásica.

Cáncer y diabetes

En los últimos años se ha producido una revolución en el tratamiento de la mayoría de los tumores sólidos y hematológicos debido al desarrollo de las terapias basadas en la activación del sistema inmune, o inmunoterapia, y de las terapias dirigidas.

Sin embargo, a pesar del enorme beneficio que han aportado estas estrategias terapéuticas al tratamiento oncológico, muchos de los agentes utilizados pueden causar, entre otros, un aumento en los niveles circulantes de glucosa, una disminución en la producción de insulina por parte de las células beta pancreáticas, o una resistencia periférica a la insulina semejante a la observada en la DM2²⁰. La Tabla 1 resume los principales agentes antineoplásicos con efectos hiperglucemiantes que son discutidos en esta revisión, junto con el mecanismo de acción responsable de este efecto.

Tabla 1. Agentes utilizados en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer y su mecanismo de acción por el que desencadenan un efecto hiperglucemiante.

Agentes antineoplásicos	Mecanismo de acción hiperglucemiante
<p>Inmunoterapia</p> <p>Anti CTLA-4 (ipilimumab)</p> <p>Anti PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab)</p>	<p>Pueden causar diabetes autoinmune provocada por una destrucción de las células beta pancreáticas por parte del sistema inmune. Esto provocaría una disminución en la síntesis de insulina y, por consiguiente, un descontrol de los niveles sanguíneos de glucosa.</p>
<p>Inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR</p> <p>Inhibidores de PI3KA (alpelisib)</p> <p>Inhibidores de AKT (ipatasertib, capivasertib)</p> <p>Inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus)</p>	<p>Bloquean la vía PI3K/AKT/mTOR, siendo esta la responsable de la respuesta celular a la acción de la insulina, impidiendo el control de los niveles de glucosa en sangre.</p>
<p>Inhibidores de IGF-1R</p> <p>Anti IGF-1R (linsitinib, dalotuzumab)</p>	<p>Bloquean el receptor IGF-1R, parcialmente homólogo al receptor de la insulina. Por tanto, impiden parcialmente su acción generando un contexto de hiperglucemia.</p>
<p>Inhibidores de EGFR</p> <p>Anti EGFR (rociletinib)</p>	<p>Bloquean el receptor EGFR. No suelen relacionarse con efectos secundarios metabólicos y la razón de los casos de hiperglucemia observados tras la administración del rociletinib no está clara.</p>
<p>Otros inhibidores multiquinasa</p> <p>Inhibidores de multiquinasa (nilotinib, dasatinib, ponatinib)</p>	<p>Bloquean diferentes quinasas, entre ellas algunas responsables de la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR. Esto puede causar una baja respuesta a la acción de la insulina y, por tanto, dificultar el control de la glucemia.</p>
<p>Terapia hormonal</p> <p>Antiestrogénica (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasas)</p> <p>Terapia antiandrogénica (bicalutamida)</p>	<p>Disminuyen la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas y promueven la resistencia periférica a la insulina debido a un aumento en los niveles de triglicéridos. Además, modulan la actividad del receptor de andrógenos en las células hepáticas y adipocitos.</p>
<p>Corticoesteroides</p>	<p>Provocan un aumento en la liberación de glucosa junto a una disminución en la síntesis y liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas.</p>

CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; PD-1/PD-L1: ligando 1 de muerte programada; PI3K/AKT/mTOR: fosfoinosítido-3-quinasa/proteína quinasa B/diana de rapamicina en células de mamífero; IGF-1R: receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1; EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Fuente: Elaboración propia.

Inmunoterapia

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors*) incluyendo los inhibidores del ligando 1 de muerte programada (PD-1/PD-L1) y del antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) han revolucionado el tratamiento de algunos tumores sólidos y hematológicos. Estos fármacos consiguen activar los linfocitos T CD8+, potenciando así la respuesta inmune contra las células tumorales. Sin embargo, este tipo de estrategia terapéutica también se asocia a algunos efectos adversos derivados de la activación del sistema inmune, como es la endocrinopatía autoinmune (hipo o hipertiroidismo e insuficiencia adrenal, entre otros)²⁰. También se han documentado algunos casos de diabetes mellitus autoinmune tras la administración combinada de inhibidores de CTLA-4, como el ipilimumab, junto con inhibidores de PD-1/PD-L1, como el nivolumab o el pembrolizumab²¹.

Terapia dirigida

La terapia dirigida es una modalidad de tratamiento oncológico que tiene como objetivo afectar a determinadas proteínas, o funciones celulares que son esenciales para las células tumorales, y no para las células no cancerosas, minimizando así la toxicidad asociada al tratamiento. Sin embargo, algunos de los agentes utilizados en esta estrategia terapéutica se asocian con un riesgo elevado de alteraciones en la glucemia y, por tanto, pueden suponer un riesgo para los pacientes con diabetes.

En este aspecto, señalamos a continuación cómo algunas de estas terapias entrañan tal riesgo:

La vía PI3K/AKT/mTOR

La vía PI3K/AKT/mTOR participa en la regulación del ciclo celular y de la proliferación celular. Además, esta vía es la responsable de canalizar la señalización intracelular iniciada por la unión de la insulina a su receptor, fundamental para un control correcto de la glucemia, y se encuentra alterada en diferentes tipos de cáncer. La relevancia de esta vía de señalización en la acción de la insulina explica el hecho de que uno de los principales efectos secundarios derivados del tratamiento con inhibidores específicos de esta vía sea una situación de hiperglucemia. Un ejemplo de ello es el inhibidor específico de la fosfoinositol-3 quinasa (PI3KA), el alpelisib, utilizado en combinación con fluvastant para el tratamiento de cáncer de mama con receptor hormonal positivo y mutación en PI3KA. El 63% de las pacientes tratadas con este fármaco desarrollaron hiperglucemia de cualquier grado y el 32%, hiperglucemia de grado 3 (250-500 mg/dl)²². Por su parte, los inhibidores de

la *diana de rapamicina en células de mamífero* (mTOR), como el everolimus o el temsirolimus, aprobados para el tratamiento de diferentes tipos de tumores sólidos como el cáncer de mama o el carcinoma renal, entre otros, se han asociado con un alto riesgo de hiperglucemia.

Un metaanálisis en el que se incluyeron varios ensayos clínicos en los que se utilizaba everolimus, encontró un riesgo tres veces superior de desarrollar hiperglucemia de alto grado tras el tratamiento con este agente²³. Por su parte, la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con temsirolimus ha sido determinada en el 9%²⁴.

La proteína quinasa B o AKT

La proteína quinasa B (PKB), frecuentemente denominada AKT, es el nombre colectivo de un conjunto de tres proteínas quinasas específicas de serina/treonina que desempeñan funciones clave en múltiples procesos celulares, como el metabolismo de la glucosa, la apoptosis, la proliferación celular, la transcripción y la migración celular.

AKT es un importante mediador dentro de la vía PI3K/AKT/mTOR. En consonancia con lo descrito en el caso de los inhibidores de PI3K y mTOR, varios inhibidores de AKT, como el ipatasertib, o el capivasertib han demostrado causar diferentes grados de hiperglucemia, incluyendo hiperglucemia de grado 3, en el 30% de los pacientes tratados con este último^{25,26}.

IGF1R

El receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1, o *insulin-like growth factor receptor 1* en inglés (IGF-1R), es un receptor que guarda cierta homología con el receptor de la insulina, y cuya activación promueve la actividad de las vías promitogénicas RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR. De hecho, su activación se ha relacionado con el desarrollo de resistencias en algunos tipos tumorales. Por ello se han desarrollado diferentes tipos de agentes para inhibir este receptor, los cuales habitualmente tienen la hiperglucemia como efecto secundario tras su administración. Es el caso del inhibidor de molécula pequeña linsitinib, o el anticuerpo monoclonal dalotuzumab. No obstante, a día de hoy no hay aprobado ningún inhibidor de IGF-1R, aunque hay algunos que están siendo evaluados en ensayos clínicos²⁷.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico, o *epidermal growth factor receptor* (EGFR), es un receptor de membrana

de tipo tirosina-quinasa que pertenece a una familia de receptores que incluyen ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4). Alteraciones en este gen han sido identificadas y relacionadas con el crecimiento de diferentes tipos de cáncer, pero muy especialmente con el cáncer de pulmón. Existen diferentes agentes dirigidos a la inhibición de este receptor, que incluyen anticuerpos monoclonales e inhibidores específicos de molécula pequeña, como son cetuximab, panitumumab, erlotinib, afatinib o osimertinib, entre otros. En general estos inhibidores no se han relacionado con alteraciones metabólicas secundarias, ya que este receptor no está involucrado en ninguna vía metabólica. Sin embargo, recientemente se reportó en un ensayo clínico de fase I/II casos de hiperglucemia derivada del tratamiento con el inhibidor de tercera generación rociletinib en pacientes de cáncer de pulmón con mutación en EGFR. Se observaron casos de hiperglucemia de grado 3 en el 22% de los pacientes que llegaron a recibir dosis terapéuticas del fármaco²⁸.

Inhibidores de molécula pequeña multiquinasa

Existe un amplio abanico de inhibidores de molécula pequeña con mayor o menor afinidad por diferentes proteínas (muchas de ellas receptores de membrana) que se han relacionado con el crecimiento de diferentes tipos de tumores. Algunos de estos inhibidores se han relacionado con un mayor riesgo de hiperglucemia y, por tanto, su administración tiene que ir asociada a una estrecha monitorización de la concentración de glucosa en sangre^{29,30}. Es el caso de nilotinib, dasatinib o ponatinib, entre otros, que han sido evaluados para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (CML) o el tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

Terapia hormonal

Diversos estudios realizados en mujeres en posmenopausia con cáncer de mama han evidenciado que la terapia antiestrogénica se relaciona con una alta incidencia de resistencia a la insulina y diabetes. Por ejemplo, el tratamiento con tamoxifeno adyuvante o inhibidores de la aromatasa se ha asociado con un incremento de 2 y 4 veces, respectivamente, en el riesgo de desarrollar resistencia periférica a la insulina, así como en un aumento en la incidencia de la DM2³¹.

Igual que en la terapia antiestrogénica, la deprivación androgénica, utilizada frecuentemente en el tratamiento del cáncer de próstata ha sido relacionada con un mayor riesgo de desarrollar resistencia periférica a la insulina y, por ende, con una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2³².

Corticoesteroides

Los corticoesteroides se usan de manera frecuente en los pacientes con cáncer como parte del tratamiento de linfomas, leucemias y otros tumores sólidos para paliar efectos secundarios derivados del tratamiento antineoplásico o complicaciones causadas por el propio tumor, como el edema. Uno de los efectos derivados del tratamiento con corticoesteroides es un aumento de la glucemia³³. De hecho, los pacientes tratados con corticoides tienen un riesgo de entre 1,5 y 2,5 más de desarrollar DM2³⁴. Por eso es fundamental que, en los pacientes oncológicos con diabetes mellitus, en tratamiento o no con insulina, la administración de corticoesteroides vaya ligada a una monitorización estrecha de la concentración de glucosa en sangre y de las posibles complicaciones derivadas.

Complicaciones diabéticas que condicionan el tratamiento

Además de los problemas derivados de un mal control de la glucemia, la elección del tratamiento oncológico en personas con diabetes también se ve condicionada por diferentes complicaciones derivadas de la propia diabetes mellitus. Entre las más frecuentes están la insuficiencia renal, alteraciones cardiovasculares o neuropatías periféricas. Estos factores pueden limitar el uso de determinados fármacos, o el uso de dosis efectivas de estos, lo que lleva a tratamientos subóptimos que empeoran el pronóstico de los pacientes y reducen sus tasas de supervivencia. Por último, las comorbilidades relacionadas con la diabetes mellitus pueden limitar el acceso del paciente a determinados ensayos clínicos, reduciendo así sus opciones de beneficiarse de tales fármacos en desarrollo.

Enfermedad renal

La insuficiencia renal es una complicación relativamente frecuente entre los pacientes con diabetes. Esto hace que no puedan ser tratados con fármacos oncológicos nefrotóxicos o que las dosis utilizadas en ellos tengan que ser reducidas y su función renal monitorizada. Un ejemplo de esto es el tratamiento con agentes como el cisplatino o la capacitabina, ampliamente utilizados para tratar diferentes tumores sólidos^{35,36}.

Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de desarrollar algún tipo de afección cardíaca. Por su parte, muchos de los agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer están asociados con potenciales complicaciones cardíacas como arritmias o necrosis miocárdica.

Además, otros tipos de tratamientos como la radiación o incluso algunos agentes de terapia dirigida, también se han relacionado con cierta toxicidad cardíaca. Por eso, el uso de estos agentes en pacientes con diabetes tiene que ir asociado con una monitorización exhaustiva de la función cardíaca.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica, una de las complicaciones clínicas más frecuentes en pacientes con diabetes, puede afectar a más del 50 % de los mismos. Esta condición clínica resulta limitante respecto a la dosis de tratamiento de diferentes agentes quimioterápicos, como son los derivados del platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatina), taxanos (docetaxel o paclitaxel) y alcaloides³⁷.

CRIBADO DE DIABETES MELLITUS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

El cribado de pacientes oncológicos a través de la evaluación de la glucemia en ayunas o posprandial, así como de la hemoglobina glicada es esencial antes de comenzar cualquier tipo de tratamiento antineoplásico, especialmente en aquellos pacientes que presentan factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus, o previo al tratamiento con alguno de los fármacos asociados a eventos hiperglucémicos mencionados anteriormente. En este último caso, incluso aunque el paciente no manifieste signos previos, se tiene que hacer una monitorización estrecha de la glucemia.

MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

El manejo del paciente oncológico con una diabetes mellitus subyacente se tiene que hacer de manera multidisciplinar e idealmente requiere de la colaboración del personal médico especialista en medicina familiar y comunitaria, junto con el equipo de oncología médica. Esto con el objetivo mantener una estabilidad en los niveles de glucosa en sangre y así evitar o minimizar las posibles complicaciones asociadas a la diabetes mellitus como la hipertensión, complicaciones cardiovasculares, infecciones, o alteraciones neuropáticas periféricas.

Además, es fundamental la educación del paciente y su colaboración para llevar a cabo una monitorización diaria de la glucemia, así como adoptar un estilo de vida saludable que minimice los factores de riesgo.

Manejo de la hiperglucemia

La hiperglucemia puede potenciar una deshidratación resultante de una diarrea o una disminución de la ingesta debido a náuseas, mucositis o vómitos, todas ellas comunes en pacientes oncológicos. Esto puede llevar a una situación de acidosis o empeorar los efectos secundarios del tratamiento antineoplásico. Los pacientes que siguen una pauta con agentes hipoglucemiantes orales o no insulínicos pueden llegar a necesitar el uso puntual de insulina durante el tratamiento antineoplásico y, de manera similar, los pacientes con un régimen de insulina pueden necesitar un ajuste de su dosis. Esto es debido a que la insulina a nivel basal inhibe la liberación de glucosa por parte de las células hepáticas, mientras que la insulina posprandial promueve la absorción de glucosa en las células musculares. Así, una reducción en la ingesta de glucosa debido al tratamiento oncológico, unida a un régimen de insulina puede desembocar en una situación hipoglucémica. Por tanto, es importante la monitorización y el reajuste de la dosis.

La cetoacidosis diabética es una grave complicación de la diabetes mellitus derivada de una situación prolongada de hiperglucemia, acidosis y cetonemia. Esta situación clínica es, en ocasiones, la manifestación clínica de una diabetes subyacente en un paciente oncológico y requiere de una actuación rápida para su control.

En pacientes oncológicos con DM2 que usen metformina, pero presenten una función renal alterada (un filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²), debe retirarse su uso por riesgo de acidosis láctica. Además, puede tener efectos secundarios a nivel gastrointestinal y, por tanto, puede empeorar los efectos secundarios de algunos agentes antineoplásicos³⁸. Si la metformina no es eficiente controlando la hiperglucemia, existen otros agentes que pueden ayudar a su control como los iDPP-4, las gliflozinas, que inhiben de forma selectiva y reversible el co-transportador sodio/glucosa tipo 2 (SGLT-2), las sulfonilureas o los arGLP-1. Sin embargo, cada uno de ellos tiene efectos secundarios que habrá que tener en cuenta antes de iniciar su tratamiento³⁸. Si ninguno funciona, la opción de preferencia será la insulina basal de larga duración y, si esta tampoco funcionara, se añadiría un régimen de insulina de acción rápida.

Manejo de la hipertensión

La insuficiencia renal de los pacientes con DM se puede ver agravada durante el tratamiento con algunos agentes antineoplásicos que, a su vez, pueden causar hipertensión como efecto secundario. Es el caso de los inhibidores del factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF), como bevacizumab, sorafenib o sunitinib³⁹. Por ello es importante un seguimiento estrecho de la presión sanguínea en pacientes con diabetes que sean tratados con alguno de estos fármacos.

Manejo de las complicaciones cardiovasculares

Como se ha discutido anteriormente, los pacientes con diabetes mellitus tienen un riesgo elevado de padecer diferentes tipos de cardiopatías; así, la patología coronaria es una de sus principales causas de muerte. Además, estos pacientes también tienen más riesgo de padecer otras enfermedades cardíacas, tales como arritmias, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio. Como con la hipertensión, es importante una monitorización de la función cardíaca durante el tratamiento oncológico y tras su conclusión para reducir el riesgo de complicaciones.

Manejo de la neuropatía autonómica diabética

La neuropatía autonómica diabética puede afectar al sistema cardiovascular (por ejemplo, isquemia miocárdica satélite, hipotensión ortostática, taquicardia), genitourinario (vejiga neurogénica, disfunción eréctil, cistopatía), neuroendocrino (anhidrosis simétrica, hiperhidrosis) y gastrointestinal (gastroparesia, enteropatía)⁴⁰. Esto último se observa muchas veces en forma de empeoramiento de las náuseas y los vómitos durante la terapia oncológica. El tratamiento frente a esta situación incluye cambios en el hábito dietético (baja ingesta de grasa y pequeñas comidas frecuentes), junto con la administración de antieméticos. Además, la enteropatía diabética puede provocar diarrea, que puede verse agravada por el tratamiento con determinados agentes antineoplásicos. El tratamiento ha de tener como objetivo recuperar y mantener el balance electrolítico y la glucemia así como resolver la diarrea.

Manejo de las infecciones

Los pacientes con diabetes tienen un riesgo elevado de infecciones por diferentes agentes patógenos. La hiperglucemia se asocia a una disfunción del sistema inmune, que se ve agravada con un deterioro de la circulación sanguínea y una denervación debido a la neuropatía periférica y autonómica. Esta situación

puede empeorar por determinados agentes antineoplásicos que afectan a la diferenciación de las distintas poblaciones celulares de la médula ósea, incluyendo las células inmunes. Por ello es relevante la educación del paciente con diabetes en buenos hábitos higiénicos, de nutrición y actividad física. Además, es importante el uso de antibióticos profilácticos ante situaciones de riesgo o un tratamiento temprano ante los primeros síntomas de infección.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde hace tiempo, muchos estudios han sugerido que existe una asociación entre la diabetes mellitus y el cáncer. Sin embargo, el mecanismo molecular subyacente a esta asociación aún no ha sido dilucidado. La realización de grandes estudios prospectivos que incluyan un gran número de pacientes, junto con nuevos proyectos de investigación que estudien a nivel molecular la relación existente entre estas dos enfermedades, ayudarán conocer mejor la relación bidireccional.

CONCLUSIONES

La diabetes mellitus y, en especial, la hiperglucemia han sido asociadas a un elevado riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer. Los pacientes oncológicos con DM presentan además unas tasas de mortalidad y recaída superiores a aquellos que no la tienen. En este sentido, algunas complicaciones clínicas características de la diabetes, como la enfermedad renal, las complicaciones cardiovasculares, neuropatías o el desarrollo de infecciones crónicas, pueden limitar en gran medida el uso de determinados fármacos antineoplásicos, reduciendo así las opciones terapéuticas de estos pacientes y, por tanto, su esperanza de vida.

Es fundamental que el tratamiento y seguimiento de este tipo de pacientes sea abordado por equipos multidisciplinares, en los que exista una gran interacción entre los profesionales en oncología médica, medicina familiar y comunitaria, enfermería y nutrición y dietética. Además, la promoción de la educación en hábitos saludables resulta vital y puede contribuir enormemente a reducir factores de riesgo frente a complicaciones clínicas derivadas de ambas patologías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and cancer: Risk, challenges, management and outcomes [Internet]. Vol. 13, *Cancers*. Cancers (Basel); 2021 [citado 9 de abril de 2022].
2. Liu J, Ren ZH, Qiang H, Wu J, Shen M, Zhang L, et al. Trends in the incidence of diabetes mellitus: results from the Global Burden of Disease Study 2017 and implications for diabetes mellitus prevention. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 Sep 17 [citado 9 de abril de 2022];20(1):1-12.
3. World Health Organization. Diabetes [Internet]. 2021 [citado 9 de abril de 2022].
4. Salehidoost R, Mansouri A, Amini M, Aminorroaya Yamini S, Aminorroaya A. Diabetes and all-cause mortality, a 18-year follow-up study. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Feb 21 [citado 9 de abril de 2022];10(1):3183.
5. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Sep 8 [citado 9 de abril de 2022];10(1):1-11.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [citado 9 de abril de 2022];71(3):209-49.
7. White MC, Holman DM, Boehm JE, Peipins LA, Grossman M, Jane Henley S. Age and cancer risk: A potentially modifiable relationship. *Am J Prev Med* [Internet]. 2014 Mar 1 [citado 9 de abril de 2022];46(3 SUPPL. 1):S7-15.
8. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults [Internet]. Vol. 35, *Diabetes Care*. American Diabetes Association; 2012 [citado 9 de abril de 2022];2650-64.
9. Richardson LC, Pollack LA. Therapy insight: Influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. Vol. 2, *Nature Clinical Practice Oncology* 2005:48-53.
10. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, et al. Gut microbiota and cancer: From pathogenesis to therapy [Internet]. Vol. 11, *Cancers*. Cancers (Basel); 2019 [citado 9 de abril de 2022].
11. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [Internet]. Vol. 51, *EBioMedicine*. EBioMedicine; 2020 [citado 9 de abril de 2022].
12. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: A meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes Care* [Internet]. 2020 Sep 1 [citado 9 de abril de 2022];43(9):2313-22.
13. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Sep 20 [citado 9 de abril de 2022];107(9):1608-17.
14. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 Sep 1 [citado 9 de abril de 2022];47(13):1928-37.
15. Wang F, Gupta S, Holly EA. Diabetes mellitus and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2006 Aug 1 [citado 9 de abril de 2022];15(8):1458-63.
16. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: Umbrella review of meta-analyses of observational studies [Internet]. Vol. 350, *BMJ* (Online). British Medical Journal Publishing Group; 2015 [citado 9 de abril de 2022].
17. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 300, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. JAMA; 2008 [citado 9 de abril de 2022];2754-64.
18. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting Insulin and Outcome in Early-Stage Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 Jan 1 [citado 9 de abril de 2022];20(1):42-51.
19. Bergen ES, Christou N, Le Malicot K, Canton C, Di Bartolomeo M, Galli F, et al. 391MO Impact of diabetes and metformin use on recurrence and outcome in early colon cancer (CC) patients: A pooled analysis of 3 adjuvant trials. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Sep 1 [citado 9 de abril de 2022];32:S534.
20. Shariff AI, Syed S, Shelby RA, Force J, Clarke JM, D'Alessio D, et al. Novel cancer therapies and their association with diabetes [Internet]. Vol. 62, *Journal of Molecular Endocrinology*. Bioscientifica Ltd; 2019 [citado 9 de abril de 2022];R187-99.
21. Liu M, Guo F. Recent updates on cancer immunotherapy. *Precis Clin Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [citado 9 de abril de 2022];1(2):65-74.
22. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA —Mutated, Hormone Receptor– Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 May 16 [citado 9 de abril de 2022];380(20):1929-40.
23. Xu KY, Shameem R, Wu S. Risk of hyperglycemia attributable to everolimus in cancer patients: A meta-analysis. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2016 Oct 2 [citado 9 de abril de 2022];55(9-10):1196-203.
24. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol* [Internet]. 2008 Aug 1 [citado 9 de abril de 2022];19(8):1387-92.

25. Doi T, Fujiwara Y, Matsubara N, Tomomatsu J, Iwasa S, Tanaka A, et al. Phase I study of ipatasertib as a single agent and in combination with abiraterone plus prednisolone in Japanese patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2019 Aug 1 [citado 9 de abril de 2022];84(2):393-404.
26. Smyth LM, Tamura K, Oliveira M, Ciruelos EM, Mayer IA, Sablin MP, et al. Capivasertib, an AKT Kinase Inhibitor, as Monotherapy or in Combination with Fulvestrant in Patients with AKT1E17K-Mutant, ER-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2020 Aug 1 [citado 9 de abril de 2022];26(15):3947-57.
27. Sclafani F, Kim TY, Cunningham D, Kim TW, Tabernero J, Schmoll HJ, et al. A randomized phase II/III study of dalotuzumab in combination with cetuximab and irinotecan in chemorefractory, KRAS wild-type, metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015 Dec 1 [citado 9 de abril de 2022];107(12).
28. Sequist LV, Soria J-C, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 30 [citado 9 de abril de 2022];372(18):1700-9.
29. Racil Z, Razga F, Drapalova J, Buresova L, Zackova D, Palackova M, et al. Mechanism of impaired glucose metabolism during nilotinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia [Internet]. Vol. 98, *Haematologica*. 2013 [citado 9 de abril de 2022];e124-6.
30. Yu L, Liu J, Huang X, Jiang Q. Adverse effects of dasatinib on glucose-lipid metabolism in patients with chronic myeloid leukaemia in the chronic phase. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Nov 26 [citado 9 de abril de 2022];9(1):1-7.
31. Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes after hormone therapy in breast cancer survivors: A case-cohort study. *J Clin Oncol*. 2018 Jul 10;36(20):2061-9.
32. Miller MA, Oudin MJ, Sullivan RJ, Wang SJ, Meyer AS, Im H, et al. Reduced proteolytic shedding of receptor tyrosine kinases is a post-translational mechanism of kinase inhibitor resistance. *Cancer Discov* [Internet]. 2016 Apr 1 [citado 17 de enero de 2022];6(4):383-99.
33. Barbour SY. Corticosteroids in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting [Internet]. Vol. 10, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press, LLC; 2012 [citado 9 de abril de 2022];493-500.
34. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults [Internet]. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015 [citado 9 de abril de 2022].
35. Bennis Y, Savry A, Rocca M, Gauthier-Villano L, Pisano P, Pourroy B. Cisplatin dose adjustment in patients with renal impairment, which recommendations should we follow? *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2014 Jan 17 [citado 9 de abril de 2022];36(2):420-9.
36. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2002 [citado 9 de abril de 2022];49(3):225-34.
37. Taieb J, Gallois C. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [Internet]. Vol. 12, *Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2020 [citado 9 de abril de 2022];1-17.
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 Jan 1 [citado 10 de abril de 2022];38(1):140-9.
39. Katsi V, Magkas N, Georgiopoulos G, Athanasiadi E, Virdis A, Masi S, et al. Arterial hypertension in patients under antineoplastic therapy: A systematic review [Internet]. Vol. 37, *Journal of Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [citado 10 de abril de 2022];884-901.
40. Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R, Chiarelli F. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Vol. 5, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2014:205.