

**Dr. Rafael Ibeas Rollán.**

Especialista en Oncología Médica.

Hospital Municipal de Badalona - *Badalona Serveis Assistencials* (BSA), Barcelona.

Diabetes y terapias oncológicas:

manejo y abordaje multidisciplinar

El cáncer y la diabetes mellitus (DM) representan dos problemas de salud que frecuentemente coexisten. La incidencia y prevalencia de ambos van aumentando rápidamente en todo el mundo: 1 de cada 5 pacientes diagnosticados de cáncer tiene DM (1, 2).

La DM puede representar un factor de riesgo para diferentes tumores malignos o neoplasias, como las de páncreas, colon, hígado, mama y endometrio, y puede empeorar el curso clínico de los pacientes con cáncer.

Los pacientes con diabetes y cáncer se enfrentan a problemas específicos.

Algunos fármacos antineoplásicos provocan aumento de la glucemia, lo cual puede inducir una disminución de la eficacia de los tratamientos para el cáncer. Tanto los medicamentos utilizados para el control de los síntomas del cáncer, como para la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios de los fármacos antineoplásicos, también aumentan la glicemia (1).

Por otro lado, el impacto que supone el diagnóstico de cáncer puede afectar a la adherencia al tratamiento de la DM.

Ciertas complicaciones relacionadas con la DM (insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, neuropatía periférica) pueden limitar el uso o condicionar ajustes de dosis de algunos fármacos antineoplásicos, con la consiguiente menor respuesta. Por todo ello la tasa de mortalidad puede estar aumentada en el binomio diabetes y cáncer (3).

EPIDEMIOLOGÍA

Los factores riesgo comunes para DM y algunos tipos de cáncer son la edad, dieta rica en grasas saturadas, la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo. La incidencia y prevalencia de ambas enfermedades han aumentado en paralelo en los últimos años. Se estima que actualmente más de 450 millones de personas en todo el mundo presentan diabetes, mientras que aproximadamente 19 millones de personas están afectadas por algún tipo de cáncer (excluyendo el cáncer de piel que no sea melanoma).

El cáncer afecta principalmente a las personas mayores: el 60% de los nuevos diagnósticos se dan en individuos mayores de 65 años. Por otro lado, el 25% de las personas mayores de 65 años desarrollan diabetes tipo 2 (DM2). Además, entre el 8% y el 20% de los pacientes con cáncer también padece DM2, siendo este porcentaje variable según el tipo de neoplasia (4).

RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER

La hiperglucemia, la resistencia a la insulina y los niveles elevados de insulina (y de otros factores de crecimiento) pueden aumentar el riesgo de tener cáncer o empeorar uno que ya exista.

La insulina no solo es una hormona que controla el azúcar en la sangre, sino que también puede estimular la división de las células. En la DM2, si los niveles de insulina están elevados, esta alteración puede favorecer el crecimiento de tumores.

La obesidad, con la acumulación de tejido adiposo o graso, está estrechamente relacionada con la DM2. El aumento de la grasa favorece un incremento en los niveles periféricos de estrógenos, un aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno y una situación de inflamación crónica. La desregulación de las hormonas sexuales, el estrés oxidativo y la alta presencia de citoquinas proinflamatorias favorecen la proliferación celular descontrolada, que puede acabar en cáncer.

La microbiota es una comunidad de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado, como el intestino (colon) humano. El microbioma se define como una compleja red de interacciones que establecen estos microorganismos con nuestras células, tanto en situaciones fisiológicas o normales como en el desarrollo de algunas enfermedades (5). La relación entre el microbioma digestivo, la diabetes y el cáncer es objeto de estudio. Se ha constatado que la alteración del microbioma digestivo, producida tanto por factores externos (dieta) e internos (citoquinas), está relacionada con la resistencia a la insulina y con la aparición de diferentes tipos de neoplasias gastrointestinales como las de hígado, páncreas y colon.

La DM puede empeorar el pronóstico de los pacientes con cáncer. Algunos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación lineal entre la concentración de glucosa en sangre y la mortalidad relacionada con ciertos tipos de cáncer (3).

En pacientes con DM y cáncer el tratamiento antineoplásico puede ser diferente del estándar: bien porque los fármacos de referencia estén contraindicados en diabetes o bien porque sea preciso utilizarlos a dosis meno- ➤

**SE ESTIMA
QUE ACTUALMENTE
MÁS DE 450 MILLONES
DE PERSONAS
EN TODO EL MUNDO
PRESENTA DIABETES,
MIENTRAS QUE
APROXIMADAMENTE
19 MILLONES
DE PERSONAS
ESTÁN AFECTADAS
POR ALGÚN
TIPO DE CÁNCER**

CATEGORÍA DE FÁRMACO	EJEMPLOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTO EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA	MANEJO DE LA GLUCEMIA
Inmunoterapia	Anti CTLA-4 (ipilimumab), Anti PD-1/PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab).	Destruyen las células beta pancreáticas mediante la acción del sistema inmune. Disminuye la síntesis de insulina.	Hiper glucemia, posible diabetes autoinmune tipo 1.	Monitorización regular glucemia. Considerar inicio de insulina si hay diabetes autoinmune.
Inhibidores de la vía PIK3CA/AKT/mTOR	Inhibidores de PIK3 (alpelisib), de AKT (ipatasertib, capivasertib), de mTOR (everolimus, temsirolimus).	Bloqueo de la respuesta celular a la insulina.	Dificultad para el control de la glucosa.	Ajuste de antidiabéticos orales o insulina.
Inhibidores de IGF-1R	Anti IGF-1R (linsitinib, dalotuzumab).	Bloqueo del receptor de insulina.	Hiper glucemia al impedir parcialmente la acción de la insulina.	Control riguroso de glucemia, posible requerimiento de insulina. Evaluar resistencia a la insulina.
Inhibidores de EGFR	Anti EGFR (rocicetinib, cetuximab, panitumumab).	Bloquean el receptor EGFR, que pertenece a la familia del receptor de insulina.	Hiper glucemia de mecanismo incierto.	Monitorización regular glucemia. Si hiper glucemia significativa, considerar hipoglucemiantes/insulina según el caso.
Inhibidores multiquinasa	Nilotinib, dasatinib, ponatinib.	Bloquean quinasas que activan la vía PI3K/AKT/mTOR.	Disminuyen la respuesta a la insulina, dificultando el control de la glucosa.	Monitorización regular glucemia. Aumento de insulina o cambios en tratamiento según evolución.
Terapia hormonal	Antiestrogénicos (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa), Antiandrogénicos (bicalutamida).	Reducen la secreción de insulina y aumentan triglicéridos. Modulan la actividad del receptor de andrógenos en hígado y adipocitos.	Resistencia a la insulina y aumento de triglicéridos.	Control de peso y dieta baja en carbohidratos. Considerar hipoglucemiantes/insulina según el caso.
Corticosteroides	Prednisona, dexametasona.	Aumentan la liberación de glucosa y disminuyen la síntesis y liberación de insulina.	Hiper glucemia transitoria o persistente.	Monitorización frecuente de glucemia. Uso de insulina basal y rápida si es necesario. Reducción gradual de dosis de corticoides si es posible.

TABLA 1: Efectos de los fármacos empleados en tratamientos oncológicos en el metabolismo de los hidratos de carbono.

» res para disminuir los efectos secundarios. Los pacientes con diabetes pueden tener más diarrea, leucopenia y trombocitopenia (bajada de glóbulos blancos y plaquetas) o hipocalcemia (descenso de niveles de calcio en sangre), entre otros efectos secundarios característicos de los tratamientos para el cáncer. También tienen un mayor riesgo de complicaciones derivadas de infecciones o eventos cardiovasculares.

INTERACCIÓN ENTRE DIABETES, CÁNCER Y SUS TRATAMIENTOS

No hay evidencias que confirmen que la insulina, base del tratamiento de la DM1 y

usada también en algunos casos de DM2, aumente el riesgo de cáncer. Respecto a otros antidiabéticos no insulínicos, los estudios han mostrado resultados variados y no muy claros. Hay estudios preclínicos y epidemiológicos que demuestran “efecto antineoplásico” de la metformina (ampliamente usada en pacientes con DM2), pero que no se ha confirmado con estudios aleatorizados (1).

Existen diferentes tipos de fármacos para tratar el cáncer: quimioterapia citotóxica, terapia hormonal, terapia dirigida e inmunoterapia. Algunos de estos agentes y otros fármacos complementarios utilizados para el control de efectos secundarios (por ejemplo, medicamen-

tos empleados para prevenir o tratar las náuseas y vómitos) pueden afectar al control glucémico. Este efecto puede deberse a diferentes mecanismos: aumento en los niveles circulantes de glucosa, 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 DM2.

En la **tabla 1** se resumen los principales fármacos antineoplásicos y los mecanismos de acción con efectos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, así como abordar la glucemia. Estos fármacos son usados en numerosos tipos de cáncer. **D**

CONCLUSIONES

Antes de iniciar tratamiento antineoplásico o con glucocorticoides es importante hacer una determinación de glicemia basal y de hemoglobina glicada (HbA1c) en los pacientes oncológicos. Se deben evaluar las complicaciones previas de la DM, en pacientes con diabetes e informar sobre el riesgo de hiperglucemia además de proporcionar medios de control glucémico si fuera necesario (6). Así mismo, se insistirá en las intervenciones dietéticas: reducir el consumo de carbohidratos y evitar alimentos con alto índice glucémico. Si se administran antineoplásicos nefrotóxicos o hepatotóxicos, es posible que haya que ajustar el tratamiento hipoglucemiante.

En general los hipoglucemiantes utilizados en la DM (metformina, gliptinas y tiazolidindionas, iDPP4, arGLP1, e insulina) se consideran seguros, si bien la repercusión de los “efectos no glucémicos” de estos fármacos en la población oncológica difiere de la repercusión en la población general, lo que justifica individualizar el tratamiento en pacientes afectados de cáncer y diabetes.

En cuidados paliativos, el manejo del control glucémico debe individualizarse, priorizando la reducción de riesgos y asegurando el bienestar del paciente. Se recomienda minimizar la monitorización de la glucosa y considerar la deprescripción de fármacos hipoglucemiantes cuando sea apropiado.

El abordaje debe ser multidisciplinar en el paciente con cáncer e hiperglucemia, creando un espacio colaborativo entre oncología, medicina de familia, endocrinología y farmacia hospitalaria (quien efectúa la revisión y vigilancia activa de las interacciones medicamentosas).

**ALGUNOS ESTUDIOS
EPIDEMIOLÓGICOS
HAN ENCONTRADO
UNA ASOCIACIÓN
LINEAL ENTRE
LA CONCENTRACIÓN
DE GLUCOSA
EN SANGRE
Y LA MORTALIDAD
RELACIONADA
CON CIERTOS
TIPOS DE CÁNCER**

BIBLIOGRAFIA

1. Jo A, et al. New onset of type 2 diabetes as a complication after cancer diagnosis: A systematic review. *Cancer Med.* 2021;10(2):439-46
2. Joharatnam-Hogan N, Morganstein DL. Diabetes and cancer: Optimising glycaemic control. *J Hum Nutr Diet.* 2023 Apr;36(2):504-513
3. Salehidoost R, Mansouri A, Aminorroaya A, Nouri M, Haghighi A, Ashraf H. Diabetes and all-cause mortality: an 18-year follow-up study. *Sci Rep.* 2020 Feb 19;10(1):2951
4. Espot García C, García Valverde A. Diabetes mellitus y cáncer: relación, factores de riesgo, interacción entre tratamientos, pronóstico y manejo clínico. *Diabetes Práctica.* 2022;13(2):57-66
5. Vivarelli S, Salemi R, Candido S, Falzone L, Santagati M, Stefani S, Malaponte G, Bianchi R, Rampin A, Libra M. Gut Microbiota and Cancer: From Pathogenesis to Therapy. *Cancers (Basel).* 2019 Jan 3;11(1):38.
6. Joharatnam-Hogan N, Chambers P, Dhatariya K, Board R; Joint British Diabetes Society for Inpatient Care (JBDS), UK Chemotherapy Board (UKCB). A guideline for the outpatient management of glycaemic control in people with cancer. *Diabet Med.* 2022;39(1):e14636