

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad De Ciencias De La Salud

Escuela Académico Profesional De Medicina Humana

**“PREVALENCIA DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ASOCIACIÓN ENTRE
EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 CON
EL RIESGO DE CÁNCER EN EL HOSPITAL II
ESSALUD GUSTAVO LANATTA LUJÁN -
HUACHO, DURANTE EL PERÍODO
ENERO - DICIEMBRE 2012”**

TESIS

Presentada Por:

Bach. NICKHOLAS JOAO AGUILAR CRISTOBAL

Para optar el Título Profesional de:

MEDICO CIRUJANO

TACNA – PERÚ

2014

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN

Facultad De Ciencias De La Salud

Escuela Académico Profesional De Medicina Humana

**“PREVALENCIA DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y ASOCIACIÓN ENTRE
EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2 CON
EL RIESGO DE CÁNCER EN EL HOSPITAL II
ESSALUD GUSTAVO LANATTA LUJÁN -
HUACHO, DURANTE EL PERÍODO
ENERO - DICIEMBRE 2012”**

TESIS


Presentada Por:

Bach. NICKHOLAS JOAO AGUILAR CRISTOBAL

Para optar el Titulo Profesional de:

MEDICO CIRUJANO

Aprobado por _____, ante el siguiente Jurado:




Dr. Claudio Ramirez Atencio
PRESIDENTE



Med. Eyner Cordova Tejada
MIEMBRO



Med. Jorge Lopez Claros
MIEMBRO



Mgr. Javier Lanchipa Picoaga
ASESOR

DEDICATORIA

Dedicado a Dios:

Al Padre quien ha cuidado de mí
durante todo este tiempo de estudios
a Jesús quien fue me compañero
incondicional y al Espíritu Santo
quien con su paciencia me ha
enseñado durante todo este tiempo

A mis Padres:

Jose y Marlene
Por su apoyo y aliento

AGRADECIMIENTO

A todas las personas que
hicieron posible a realización
de este trabajo

CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
CONTENIDO	iii
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción del problema	3
1.1.1. Fundamentos	3
1.1.2. Antecedentes	5
1.2. Formulación del problema	8
1.3. Justificación e importancia	8
1.4. Alcances y limitaciones	9
1.5. Objetivos	9
1.5.1. Objetivo general	9
1.5.2. Objetivos específicos	9

CAPITULO II

MARCO TEORICO

2.1. Fundamento Teórico	11
-------------------------	----

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1. Tipo y diseño de la investigación	45
3.2. Población	45
3.3. Operacionalización de las variables	46
3.4. Técnicas e instrumentos	
Para la recolección de datos	47
3.5. Procesamiento y análisis de datos	47

CAPITULO IV

RESULTADOS

Resultados	49
------------	----

CAPITULO V

DISCUSIÓN

Discusión	59
CONCLUSIONES	66
RECOMENDACIONES	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	68
ANEXOS	74

RESUMEN

La Diabetes y el cáncer representan problemas de salud comunes, y a menudo coexisten en un mismo individuo. A nivel mundial del 8% al 18% de individuos que padecen cáncer y diabetes, el objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de cáncer en los pacientes con diabetes tipo 2 y la asociación entre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con el riesgo de cáncer. Este estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en el hospital II Gustavo Lanatta Luján - Huacho, durante el periodo enero - diciembre 2012. La prevalencia de cáncer fue de 0.028, Los tipos de cáncer más comúnmente hallados fueron cáncer de próstata, mama y gastrointestinal, de los pacientes que recibieron glibenclamida presentaron cáncer el 43.4% (OR 2.271) El tratamiento con metformina representó el 30% (OR 0.624), Los pacientes que recibieron tratamiento combinado de glibenclamida más metformina representaron el 13.3% del total de casos de cáncer (OR 0.419), El tratamiento con insulina representó el 13.3% de todos los casos de cáncer (OR 1.963). Concluimos que el tratamiento con glibenclamida se relaciona con una probabilidad más alta de riesgo de cáncer en la población diabética, el uso de metformina, de glibenclamida más metformina, e insulina no pudieron ser determinados.

ABSTRACT

The Diabetes and cancer represent common problems of health, and often they coexist in a same individual. Worldwide of the 8 % to 18 % of individuals that they suffer cancer and diabetes, the you conferred an objective aspect to work of the present type is to determine the prevalence of cancer in the patients with diabetes 2 and the association between the treatment of diabetes type 2 with the Cancer risk this study comes from descriptive, retrospective type and side road accomplished at the hospital II Gustavo LanattaLuján - Huacho, during the period January - December 2012. The prevalence of cancer was by 0,028, The types of more cancer commonly found cancer prostate, Breast and gastrointestinal, of the patients that received glibenclamidapresented cancer the 43,4 % (OR 2,271) The treatment with metformina represent the 30 % (OR 0,624), The patients that received treatment combined of glibenclamida and metformina represented 13,3 % of the total of cases of cancer (OR 0,419), The treatment with insulin represented 13,3 % of all the cases of cancer (OR 1,963). We concluded than the treatment with glibenclamida higher probability of risk of cancer in the diabetic population, The use of metformina, of glibenclamida andmetformina, and insulin could not be determined.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus (DM) es un problema de salud mundial en serio crecimiento y está asociado con complicaciones agudas y crónicas severas. Actualmente, 250 millones de personas viven con diabetes a nivel mundial, y se espera que alcance los 366 millones en el 2030. Por lo tanto, si la diabetes se asocia con un incremento en el riesgo de cáncer, esto puede tener un tremendo impacto en la salud mundial. A nivel mundial, el cáncer es la segunda y la diabetes es la decimosegunda causa que conllevan a la muerte.

La Diabetes y el cáncer representan problemas de salud comunes, y ellos a menudo coexisten en un mismo individuo. A nivel mundial, del 8% al 18% de individuos que padecen de cáncer también tienen diabetes, y las tasas de prevalencia varían de acuerdo a la ubicación del tumor.

La diabetes tipo 2 y el cáncer comparten algunos factores de riesgo, pero las asociaciones biológicas posibles entre las 2 enfermedades no están completamente entendidas.

El presente trabajo pretende encontrar si existe asociación entre el tratamiento para la diabetes y el riesgo de cáncer, ya que algunos

estudios y en meta-análisis, han explorado la asociación entre diabetes y una gran variedad de diferentes neoplasias.

CAPITULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

1.1.1. FUNDAMENTOS:

La Diabetes y cáncer son enfermedades prevalentes cuya incidencia están aumentando globalmente; a nivel mundial la prevalencia de cáncer ha sido difícil de establecer, debido a que algunas áreas no tienen registros de cáncer, sin embargo en el 2008 fueron estimados 12.4 millones casos nuevos de cáncer diagnosticados(1).

A nivel mundial, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha estado creciendo rápidamente y se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública de la población mundial, de 20 a 79 años, un estimado de 285 millones de personas o 6.6% tienen diabetes(2).

A nivel mundial, el cáncer es la segunda causa de muerte y la diabetes la decimosegunda; probablemente siendo esta última

subestimada ya que es sub-reportada en los certificados de defunción como causa y condición co-mórbida(1).

El cáncer y la diabetes son diagnosticadas en el mismo individuo más frecuentemente de lo que podría ser previsto como casual, incluso después de ajustar para la edad. Cada vez más evidencias sugieren que los pacientes diabéticos tienen un riesgo significativamente alto a desarrollar algún tipo de cáncer, se sugiere que la incidencia de cáncer está asociada a la diabetes así como con ciertos factores de riesgo para diabetes y algunos de sus tratamientos(1).

La diabetes tipo 2 y el cáncer comparten factores de riesgo pero las asociaciones biológicas potenciales entre estas dos enfermedades no están completamente entendidas. Sin embargo la evidencia de estudios observacionales sugiere que algunos medicamentos usados para tratar la hiperglicemia están asociados tanto con riesgo incrementado y reducido para cáncer(2).

La diabetes ha sido consecuentemente asociada con el riesgo incrementado de varios de los tipos de cáncer más frecuentes, pero para algunos, especialmente los menos frecuentes los datos están limitados o ausentes; la incertidumbre es aún mayor para la pregunta de diabetes y pronóstico de cáncer o mortalidad específica por cáncer, permanece poco

claro si la relación entre diabetes y cáncer es directa (por ejemplo, debida a la hiperglicemia), si la diabetes es un marcador de factores biológicos subyacentes que alteran el riesgo de cáncer (por ejemplo resistencia a la insulina o hiperinsulinemia), o si la asociación cáncer – diabetes es directa y es debida a factores de riesgo comunes como la obesidad(2,3).

Aunque todavía no se determinado con claridad, se sugiere que el tratamiento de la diabetes podría modificar el riesgo en esta población, algunos autores muestran que el tratamiento con metformina en los pacientes diabéticos podría reducir el riesgo de padecer cáncer, por el contrario advierten que el uso de análogos de la insulina se ha asociado con un mayor riesgo de sufrir cáncer(4, 5,6).

1.1.2. ANTECEDENTES:

Xilin Yang en su estudio “ASSOCIATIONS OF HYPERGLYCEMIA AND INSULIN USAGE WITH THE RISK OF CANCER IN TYPE 2 DIABETES: THE HONG KONG DIABETES REGISTRY” mostro en su estudio de 1935 personas, 973 fueron usuarios de insulina y 971 no usuarios que la incidencia de cáncer en no usuarios de insulina fue mucho mas alta que la de los usuarios (99.2 contra 10.2 por 1000 personas por año, p de 0.0001). Después de un ajuste adicional para todas las otras

variables con un valor p inferior a 0,3 y asociaciones no lineales con cáncer, la hemoglobina A1c glucosilada(HbA1c) se asoció con un mayor riesgo de cáncer (HR por porcentaje 1.26, 95% CI 1.03-1.55) mientras el uso de insulina se asoció con un riesgo reducido de cáncer. En pacientes chinos con diabetes tipo 2, La hiperglicemia predice cáncer, mientras que se asocio al uso de insulina.

A. S. Geier en su estudio "CANCER DETECTION RATES FOLLOWING ENROLMENT IN A DISEASE MANAGEMENT PROGRAMME FOR TYPE 2 DIABETES" realizado en Alemania en el que hubo 2034 casos de cáncer invasivo primario en 163,738 personas-año de seguimiento. El riesgo de cáncer pancreático fue significativamente incrementado principalmente en el primer año después de su ingreso; el incremento fue solo visto para pacientes en quienes la diabetes había sido diagnosticada menos de un año antes del ingreso al programa de control para la diabetes mellitus 2 (DMP-DM2). El riesgo de cáncer endometrial se planteó de manera similar después del primer año en DMP-DM2 en los individuos con diagnóstico reciente de diabetes, pero disminuyó rápidamente después, no hubo dependencia en cuanto al tiempo posterior al ingreso al programa en la incidencia de cáncer de hígado, de pulmón, colon, mama y próstata.

H. Qiu en su estudio "INITIAL METFORMIN OR SULPHONYLUREA EXPOSURE AND CANCER OCCURRENCE AMONG PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS" realizado en Estados Unidos donde las incidencias estandarizadas para la edad de cáncer fueron del 7.5 y 8.5 por 1000 personas-año para los grupos de exposición a metformina y sulfonilurea respectivamente. Después de ajustar los posibles factores de confusión los OR) para los tumores malignos sólidos y hematológicos fueron 1.06 (IC del 95%: 0.98, 1.15) y 0.98 (95% CI: 0.67, 1.43) para el grupo de las sulfonilureas comparado con el grupo de la metformina respectivamente. Para los tipos de cáncer individual el ORs fue 1.17 (95% CI: 0.95, 1.44), 1.04 (95% CI: 0.83, 1.31) y 0.88 (95% CI: 0.71, 1.11) para cáncer, colorectal cáncer de mama y próstata respectivamente

Este estudio provee evidencia que la incidencia de cáncer en los primeros pocos años después del inicio de la terapia con metformina o sulfonilureas en pacientes con diabetes tipo 2 no es afectada por la elección del tipo de fármaco hipoglicemiantes

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de cáncer en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la asociación entre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con el riesgo de cáncer en el Hospital II EsSalud Gustavo Lanatta Luján - Huacho, durante el período enero - diciembre 2012?

1.3. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA:

A nivel mundial, el cáncer es la segunda causa de muerte y la diabetes la decimosegunda. En nuestro medio cada vez se hace más creciente la incidencia de ambas enfermedades, presentando también un tremendo impacto en la salud no solo de las personas que la padecen sino también en su entorno familiar. Este incremento en su incidencia no es del todo independiente el uno del otro ya que a la evidencia epidemiológica sugiere que las personas que padecen de diabetes tipo 2 tienen un riesgo alto de padecer diferentes tipos de cáncer, así mismo algunos autores sugieren que algunos tratamientos para a diabetes pueden aumentar el riesgo de cáncer en esta población.

1.4. ALCANCES Y LIMITACIONES:

El presente proyecto de investigación es viable, porque se dispone de los datos estadísticos y materiales (historias clínicas), se cuenta con los recursos humanos para la obtención de la información y no existen problemas éticos-morales en el desarrollo de la investigación.

1.5. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la prevalencia de cáncer en los pacientes con diabetes tipo 2 y la asociación entre el tratamiento de la diabetes tipo 2 con el riesgo cáncer en el Hospital II EsSalud Gustavo Lanatta Luján - Huacho, durante el periodo enero - diciembre 2012.

- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la prevalencia de cáncer en los pacientes con diabetes tipo 2 en el Hospital II EsSalud Gustavo Lanatta Luján - Huacho, durante el periodo enero - diciembre 2012.

- Determinar la asociación del tratamiento para la diabetes como riesgo de cáncer en los pacientes con diabetes tipo 2 en el Hospital II EsSalud Gustavo Lanatta Luján - Huacho, durante el periodo enero - diciembre 2012.

CAPÍTULO II
MARCO TEORICO

2.1. FUNDAMENTO TEORICO

A) DIABETES MELLITUS

La diabetes es una entidad que comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes con hiperglicemia inapropiada, en los cuales se produce una deficiencia absoluta o relativa de insulina, en algunos casos se caracteriza por una resistencia en la acción de la insulina. (7,8)

CLASIFICACIÓN

La diabetes se clasifica en cuatro grupos principales con base en los mecanismos patológicos o etiológicos conocidos: tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos y diabetes gestacional. (7)

- **Diabetes Mellitus Tipo 1:** La diabetes tipo 1 tiene una mediación inmune en 95% de los casos (tipo 1a) e idiopática en menos de 5% de los casos (tipo 1b). Puede variar la tasa de destrucción de células β pancreáticas, Es un trastorno catabólico en el que hay una virtual ausencia de insulina circulante, una elevación del glucagon pancreático y en el que las células β no responden ante ninguno de los estímulos insulinogénicos conocidos.
- **Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA):** la diabetes tipo 1 puede presentarse a cualquier edad, aunque los picos de incidencia sucedan antes de la edad escolar y, de nuevo, alrededor de la pubertad. A menudo, los adultos de mayor edad presentan un inicio más impreciso que en ocasiones conduce a diagnósticos errados y al uso del término LADA para distinguir a estos pacientes.(7)
- **Diabetes Tipo 2:** La DM2 antes llamada diabetes no insulino dependiente diabetes mellitus de la edad madura es un trastorno heterogéneo y quizá representa un gran número de distintos daños genéticos y ambientales primarios diferentes que conducen a la relativa deficiencia de insulina; un

desequilibrio entre la producción de insulina y los requerimientos de la misma. (1,9)

La diabetes tipo 2 representa entre 80 y 90% de los casos de diabetes en Estados Unidos, por lo regular, estos pacientes son adultos con algún grado de obesidad, aunque las crecientes tasas de obesidad conducen a un inicio más temprano de la enfermedad en adolescentes y niños. En un inicio, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 no requiere de insulina para sobrevivir, pero a lo largo del tiempo tiende a deteriorarse su capacidad secretora de insulina y existe la posibilidad de que requieran de un tratamiento con insulina para lograr un control óptimo de la glucosa. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2, independientemente de su peso, presentan cierto grado de insensibilidad hística a la insulina que se puede atribuir a diversos factores interrelacionados. Estos incluyen factores genéticos positivos (en su mayoría indefinidos hasta el momento) que se agravan con el tiempo por potenciadores adicionales de la resistencia a la insulina, como el envejecimiento, un estilo de vida sedentario y obesidad abdominal visceral. Un defecto subyacente en la capacidad de las células β para compensar el aumento en la demanda

determinados pacientes que presentaran la enfermedad en el contexto de la resistencia a la insulina. El tratamiento que disminuye las concentraciones de glucosa en sangre a niveles normales reduce este defecto adquirido de resistencia a la insulina y también puede mejorar la liberación de insulina inducida por glucosa hasta cierto grado, aunque continúa la disminución a largo plazo de la función de las células β . (8,9)

- **Otros tipos específicos:** Defectos genéticos autosómicos dominantes de las células β del páncreas, Otros defectos genéticos de las células β pancreáticas, Defectos genéticos en la acción de la insulina, Diabetes neonatal, Enfermedades del páncreas exocrino, Endocrinopatías, Inducida por fármacos o químicos, Infecciones, Formas inusuales de diabetes de mediación inmune, Otros síndromes genéticos ocasionalmente relacionados con la diabetes. (7)

PATOGENIA:

A. Obesidad en diabetes tipo 2 La mayoría de las personas con diabetes tipo 2 tiene una adiposidad excesiva, entre 60 y 80% de norteamericanos, europeos o africanos con diabetes tipo 2

presentan obesidad según se define por el índice de masa corporal (IMC), mientras que tan sólo 30% de los pacientes chinos y japoneses con diabetes tipo 2 son obesos. No obstante, muchos de los individuos con diabetes tipo 2 que no satisfacen los criterios del IMC para obesidad tienen una distribución predominantemente abdominal de la grasa corporal. Los aumentos en adiposidad visceral se correlacionan con un aumento en la resistencia a la insulina, algunos estudios han demostrado que la obesidad se ha asociado constantemente con algunos tipos de cáncer como mama (en mujeres postmenopáusicas), colon/recto, endometrio, páncreas, riñón, vejiga e hígado. (8, 9, 10,11)

B. Resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 La resistencia a la insulina puede definirse en términos generales como la disminución de la respuesta de los tejidos a la insulina. Un aumento de las concentraciones de insulina con niveles normales de glucosa en plasma indica una resistencia a la insulina. A medida que crece la adiposidad, en especial los depósitos de grasa abdominal visceral, disminuye la sensibilidad corporal total a la insulina. (2,7)

Las anomalías de los receptores insulínicos en concentración, afinidad, o ambas afectan la acción de la insulina. Los tejidos blanco realizan una regulación descendente del número de

receptores insulínicos sobre la superficie celular en respuesta a las concentraciones crónicamente elevadas de insulina circulante, por otra parte, cuando los niveles de insulina son bajos, se realiza una regulación ascendente de la fijación a los receptores. Las condiciones que se asocian con elevaciones en las concentraciones de insulina y con la disminución en la fijación de la misma a los receptores incluyen obesidad, alta ingesta de carbohidratos y sobreinsulinización exógena crónica; esta regulación no está presente en las células cancerígenas, presentando un mayor número de receptores IGF-1 que además de sus acciones normales también es capaz de estimular la proliferación y la metástasis de estas células. (1,9)

Adipocinas. El tejido adiposo puede afectar la sensibilidad insulínica de otros tejidos a través de la secreción de moléculas de señalización, adipocinas, que inhiben (TNF- α , IL-6, leptina, resistina y otras) o potencian (adiponectina) la señalización insulínica en el nivel local en tejidos blanco distantes. (9)

Ácidos grasos libres y almacenamiento ectópico de lípidos. La liberación de ácidos grasos por parte de los adipocitos (en especial los adipocitos viscerales) también

puede representar un papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina. A la larga, el mayor almacenamiento de grasas en los adipocitos y la liberación de ácidos grasos también pueden ocasionar una variación en el almacenamiento de lípidos, con lo que se aumenta la captación y almacenamiento de los mismos en tejidos no adiposos como músculos, hígado y células β . El almacenamiento ectópico de lípidos en estos tejidos puede conducir a una disminución en su sensibilidad a la insulina. (9)

Inflamación. En adición a los adipocitos, el tejido adiposo contiene una variedad de otros tipos celulares que incluyen células inflamatorias inmunitarias, como macrófagos y linfocitos. La evidencia reciente implica a estas células en la resistencia a la insulina inducida por obesidad. A medida que aumentan las reservas de lípidos en los adipocitos, el incremento en la liberación de ácidos grasos libres y adipocinas pro inflamatorias recluta a los macrófagos al tejido adiposo y los activa. Entonces, los macrófagos activados liberan una variedad de moléculas (TNF- α , IL-6, óxido nítrico y otros) que disminuyen la sensibilidad insulínica de los adipocitos y aumenta aún más su liberación

de ácidos grasos y péptidos pro inflamatorios, lo que crea un ciclo de retroalimentación que mantiene un estado crónico de inflamación y resistencia insulínica local; en adición a los efectos de estos factores inflamatorios cumplen además un rol en la malignización celular y en la progresión de algunos tipos de cáncer.(1,7,9)

Heterogeneidad hística en la resistencia a la insulina.

Por último, debe tenerse en mente que no todos los tejidos desarrollan una resistencia insulínica en paralelo de la necesidad sistémica de esta, por ejemplo la combinación de contribuyentes locales y sistémicos en la resistencia insulínica inducida por la obesidad, podría explicar las distintas concentraciones de insulina en los diferentes tejidos del mismo paciente, incluso dentro de la célula misma, la resistencia insulínica puede impactar distintas ramas de la vía de señalización de la insulina en forma discordante. Esto mismo sucede de forma sistémica donde algunos tejidos mantienen una sensibilidad a la insulina mientras que otros tejidos presentan resistencia. Otras causas de resistencia insulínica incluyen una variedad de defectos genéticos y

adquiridos que impactan a los receptores de insulina o a las vías de señalización post receptor.(9)

C. Defectos de las células β en la diabetes tipo 2 Aquellos individuos con resistencia insulínica que padecen de diabetes tipo 2 tienen defectos en la respuesta compensatoria de sus células β a la resistencia insulínica. En términos funcionales, este defecto se revela mediante una reducción en la secreción de insulina de primera fase y en una máxima secreción de insulina estimulada por la glucosa. Es posible que el incremento en el número de células β también represente un papel. Dentro del marco de la obesidad, a menudo se presenta una hiperplasia de células β del páncreas y es probable que explique las respuestas insulínicas normales o exageradas a la glucosa y a otros estímulos que se observan en individuos obesos que no padecen de diabetes tipo 2. (7,9)

D. Síndrome metabólico En este modelo, la acción limitada de la insulina provoca una predisposición a la hiperglucemia que, por su parte, induce una hiperinsulinemia. Si la hiperinsulinemia es de magnitud insuficiente como para corregir la hiperglucemia, se manifiesta la diabetes tipo 2. Además, se ha propuesto que los elevados niveles de insulina pueden estimular la proliferación de células endoteliales y de músculo liso vascular a causa de la acción

de la hormona sobre los receptores del factor de crecimiento lo que promueve la presentación de aterosclerosis. (7,9)

E. Genética de la diabetes tipo 2 La diabetes tipo 2 tiene un fuerte componente genético. La mayoría de los individuos que padecen la diabetes tipo 2 tiene otros miembros familiares con la misma enfermedad, pero la herencia rara vez se ajusta a patrones mendelianos, lo que da sustento a la conclusión de que contribuyen diversos genes con grados variables de penetrancia. Entre los genes que se identificaron hasta el momento, la mayoría de ellos está implicado en el funcionamiento y renovación de las células β . Al combinarse con la predominancia de genes de células β comprometidas con la forma monogénica de la diabetes estos resultados corroboran el papel crítico de las células β en el control de la glucosa en sangre, así como su participación en la fisiopatología de la diabetes tipo 2. (7,9)

F. Factores ambientales en la diabetes tipo 2 tienen un papel significativo, en especial en la determinación de la edad de inicio y de la gravedad de la enfermedad. Por lo general, existe una baja incidencia de diabetes tipo 2 en países subdesarrollados, en especial en áreas rurales. Los países occidentales y occidentalizados padecen de una incidencia mucho más elevada. A

lo largo del último medio siglo, la incidencia de diabetes tipo 2 ha aumentado con rapidez en casi todas las poblaciones mundiales, pero de manera particular en países emergentes del tercer mundo. Este incremento se correlaciona con las crecientes tasas de obesidad en estas mismas poblaciones y refleja el creciente acceso a alimentos de alto contenido calórico y la disminución de la actividad física. (9)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DIABETES MELLITUS 2

A. Síntomas: Muchos pacientes con diabetes tipo 2 tienen un inicio insidioso de la hiperglucemia y pueden permanecer un poco asintomáticos el inicio de la enfermedad. Es posible que el diagnóstico se lleve a cabo después de que se observe glucosuria o hiperglucemia durante análisis clínicos de rutina. Con frecuencia, el prurito generalizado y las señales de candidiasis vaginal son los síntomas iniciales de las mujeres que padecen diabetes tipo 2. Los varones quizá informen de una erupción prurítica en el prepucio. Es posible que no se diagnostique a algunos pacientes durante muchos años y la presentación inicial puede deberse a complicaciones como alteraciones visuales ocasionadas por

retinopatía o dolores o infecciones del pie que se deben a neuropatía periférica. Los pacientes con una deficiencia insulínica más grave tendrán los síntomas clásicos de poliuria, sed, visión borrosa, parestesias y fatiga. Esto es en particular cierto en el caso de individuos que consumen grandes cantidades de líquidos ricos en carbohidratos en respuesta a su sed. (7, 8,9)

B. Signos; Muchos individuos serán obesos o se encontrarán con sobrepeso. Incluso aquellos sujetos que no exhiban un sobrepeso significativo, a menudo tienen la distribución característica de grasas con una mayor proporción en la parte superior del cuerpo (en particular abdomen, pecho, cuello y cara) y cantidades menores de grasa en las extremidades, que pueden ser considerablemente musculosas. Esta distribución centrípeta de grasas se ha denominado androide y se caracteriza por una alta circunferencia de la cintura. Las imágenes por resonancia magnética y tomografía computarizada revelan que estos pacientes con una mayor circunferencia de la cintura tienen acumulaciones de grasa en distribuciones epiloicas y mesentéricas. La grasa visceral se correlaciona con la resistencia insulínica. Algunos pacientes, especialmente los obesos, pueden presentar acantosis

nigricans; piel hiperpigmentada e hiperqueratósica, hipertensión, xantomas eruptivos, lipemia retiniana. El paciente ocasional con diabetes no diagnosticada durante algún tiempo puede exhibir retinopatía o neuropatía periférica.(7, 8,9)

DIAGNOSTICO

Los criterios actuales de diagnóstico de la DM resaltan que la glucosa plasmática en ayunas es el método más fiable y cómodo de diagnóstico de DM en sujetos asintomáticos. Una concentración de glucosa plasmática ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/100ml) tomada al azar y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) basta para el diagnóstico de DM. Glucosa plasmática en ayunas ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/100 ml) en dos ocasiones o bi glucosa plasmática a las 2 h ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/100 ml) durante una prueba de tolerancia a la glucosa.

La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se recomienda como parte de la atención sistemática.

TRATAMIENTO DE LA DIABETESMELLITUS

El mejor control de la diabetes sigue siendo uno de los objetivos centrales del manejo eficaz de la diabetes, que se esfuerza por minimizar la morbilidad y la mortalidad al reducir el riesgo de las complicaciones asociadas con las diabetes, varios factores son considerados para seleccionar la terapia farmacológica como los efectos adversos crónicos y agudos del tratamiento (tales como ganancia de peso, hipoglicemia, retención de fluido e intolerancia gastrointestinal), costos del tratamiento, características y comorbilidades del paciente, solo recientemente se tiene el problema del riesgo de cáncer con los tratamiento de la diabetes que ha sido considerados.(1,4,5,6)

FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA

1. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL COMPLEJO RECEPTOR DE SULFONILUREAS

Sulfonilureas: Las sulfonilureas contienen un núcleo de ácido sulfónico-urea que puede modificarse. Se unen a los canales del

potasio sensibles aATP (KATP) en la superficie de las células β del páncreas, lo que produce el cierre del canal y la despolarización de la célula β . Este estado de despolarización permite que el calcio ingrese al interior de la célula, lo que promueve la liberación de insulina. (8,9)

Dentro de las células β , cada uno de los canales sensibles a ATP contiene 4 copias de 2 subunidades, la subunidad reguladora SUR1, que fija el ATP, ADP y sulfonilureas, y la subunidad del canal del potasio Kir6.2. Ciertos cerradores de canales tienen una afinidad mucho mayor para los canales que contienen SUR1 que para los canales que contienen SUR2 (las sulfonilureas tolbutamida y gliclazida y las meglitinidas nateglinida y mitiglinida), mientras que otros tienen afinidades similares para ambos (gliburida, glimepirida y repaglinida). Aún no se ha dilucidado si las distintas afinidades de estos fármacos para estas dos clases de receptores tienen alguna relevancia clínica. (8,9)

Un pequeño número de estudios observacionales hallaron un alto riesgo de cáncer o muerte por cáncer entre individuos tratados con sulfonilureas en comparación con aquellos tratados con otros tratamientos para diabetes; si la asociación se confirma pareciera estar determinada por el mecanismo que implica

acciones directas de los agentes en células transformadas o células en riesgo para carcinogénesis, en comparación con los efectos indirectos mediados por el aumento de los niveles de insulina provocada por estos fármacos. (1,4)

Análogos de la meglitinida: La repaglinida y mitiglinida también actúan al fijarse al receptor de sulfonilurea y al cerrar los canales de potasio sensibles a ATP, provocan un pulso breve de insulina (9)

Derivado de la δ -fenilalanina: La nateglinida se une al receptor de sulfonilureas y cierra los canales del potasio sensibles a ATP. Al igual que la repaglinida, produce un breve pulso rápido de insulina. (9)

2. FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LOS TEJIDOS BLANCO DE LA INSULINA

Metformina: La metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) se utiliza, ya sea sola o en combinación con otros agentes orales o insulina, para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. La

metformina actúa a través de la AMPK, a la que activa mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mitocondrial y el aumento de concentraciones de AMP celular. Los efectos terapéuticos de la metformina se derivan sobre todo de sus efectos sobre el hígado, donde el aumento de la actividad AMPK reduce la gluconeogénesis y lipogénesis hepáticas. La metformina es un sustrato para el transportador 1 de catión orgánico, que se expresa de manera abundante en los hepatocitos y en el intestino.(7,9)

La metformina es la terapia de primera línea para pacientes con diabetes tipo 2. La recomendación actual es empezar con este fármaco al momento del diagnóstico. Un beneficio adicional de la terapia con metformina es su tendencia a mejorar la hiperglucemia e hipertrigliceridemia, tanto basales como posprandiales en pacientes obesos sin el aumento de peso que se asocia con la terapia con insulina o sulfonilureas. Los efectos secundarios más frecuentes de la metformina son síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, incomodidad abdominal, diarrea), que se presentan hasta en 20% de los pacientes. (1, 4, 5, 6,9)

En estudios de laboratorio la metformina ha demostrado inhibir la proliferación celular, reduce la formación de colonias y causa la detención parcial del ciclo celular en líneas celulares de

cáncer; estos estudios sugieren que la activación inducida por metformina de la AMPK en las células tumorales pueden dar lugar a inhibición del crecimiento, por lo menos en parte de la inhibición de la síntesis de las proteínas, curiosamente estudios *in vivo* demuestran que la metformina tiene menos actividad antineoplásica en ratones con una dieta de control que en ratones con una dieta de alta energía, hiperinsulinemia y un crecimiento del tumor acelerado. Esto sugiere que la acción de reducción de la insulina por la metformina contribuye a su actividad antineoplásica y que puede tener un menor impacto en el cáncer en pacientes menos hiperinsulinémicos. Otros estudios *in vitro* sugieren que la metformina podría selectivamente matar a las células madres del cáncer y mejorar la eficacia de los regímenes de tratamiento del cáncer de mama; la metformina también ha demostrado reducir el crecimiento del tumor mamario en modelos de roedores. (1, 4, 5,6)

Los resultados de un número cada vez mayor de estudios observacionales en humanos sugieren que el tratamiento con metformina (en relación a otras terapias hipoglucemiantes) se asocia con una reducción de riesgo de cáncer o mortalidad por cáncer. (4, 5,12)

Datos observacionales adicionales sugieren que la metformina podría mejorar el pronóstico de cáncer; además esta asociado a una respuesta patológica mas alta en estadios tempranos de cáncer de mama en fase inicial que recibieron terapia neoadyuvante. (3, 13,14)

Agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas: Las tiazolidinedionas son sensibilizadores de insulina que ejercen sus efectos antidiabéticos a través de la activación de los PPAR γ . Los efectos observados de las tiazolidinedionas incluyen un aumento en la expresión de transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT4); disminución de las concentraciones de ácidos grasos libres, de la producción hepática de glucosa; aumento de adiponectina y reducción de la liberación de resistina de los adipocitos; e incremento de la diferenciación de pre adipocitos en adipocitos. También se demostró que disminuyen las concentraciones de inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1, metaloproteinasas de matriz 9, proteína C reactiva e interleucina-6. Al igual que las biguanidas, esta clase de medicamentos no causa hipoglucemia. (8,9)

Al utilizarse como monoterapia, estos medicamentos reducen la HbA1c en cerca de 1 o 2%. Al combinarse con insulina, pueden provocar una disminución entre 30 y 50% de la dosis de insulina y algunos pacientes pueden dejar de utilizar insulina por completo. (8,9)

Han surgido dudas acerca de la seguridad de esta clase de medicamentos, así como algunos efectos secundarios preocupantes que limitan su uso. (9)

Estudios *in vitro* indican que los agonistas PPAR γ tiene varias acciones anti cáncer tales como inhibición del crecimiento, inducción de la apoptosis en la diferenciación celular, y PPAR γ es considerado un objetivo potencia tanto para la quimiprotección y terapia del cáncer, sin embargo estudios recientes *in vitro* indican que los efectos de los agonistas PPAR γ en la célula de crecimiento a menudo independientes de la presencia de PPAR γ . Estudios en ratones indican que también podrían potenciar la tumorigénesis. (1)

3. FÁRMACOS QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE LA GLUCOSA

Inhibidores de la alfa-glucosidasa: Los fármacos de esta familia son inhibidores competitivos de las α -glucosidasas del borde en

cepillo de la mucosa intestinal. Dos de estos medicamentos, la acarbosa y el miglitol, se encuentran disponibles para su uso clínico en Estados Unidos. La voglibosa, otro inhibidor de las α -glucosidasas, se encuentra disponible en Japón, Corea e India. Cuando se administra por sí sola, la acarbosa no presenta riesgo de hipoglucemia. No obstante, en combinación con insulina o sulfonilureas, puede aumentar el riesgo de hipoglucemia de estos fármacos. (9)

4. INCRETINAS

El intestino produce diversas incretinas, hormonas intestinales que amplifican la secreción de insulina postprandial, incluyendo el péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) y el polipeptido insulino dependiente de glucosa (GIP). Los fármacos terapéuticos en esta clase incluyen los agonistas del receptor GLP-1 y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), que aumentan las concentraciones tanto de GLP-1 como de GIP. Cuando se infunde GLP-1 en pacientes con diabetes tipo 2, se estimula la liberación de insulina y se disminuyen las concentraciones de glucosa. El GLP-1, a diferencia de las

sulfonilureas, solo tiene un modesto efecto estimulador de la insulina bajo condiciones de normoglucemia. Esto significa que la administración de GLP-1 tiene un menor riesgo de provocar hipoglucemia que las sulfonilureas. (7, 8,9)

Liraglutide incrementa el riesgo de cáncer medular de tiroides en ratas y ratones en pruebas preclínicas y fue asociado con un leve incremento en calcitonina sérica en estudios humanos; Exenatide, liraglutide y los inhibidores de la DPP-4 incrementan la proliferación de células B en estudios animales y en un pequeño estudio de modelos transgénicos de roedores, el inhibidor de DPP-4 sitagliptina demostró el incremento de hiperplasia ductal pancreática, los agentes de incretinas no tienen impacto sobre la incidencia de cáncer humano probablemente porque estos nuevos medicamentos no han sido utilizados en un número suficiente de pacientes o durante periodos de tiempo suficientemente largos plenamente para evaluar plenamente los posibles efectos en el riesgo de cáncer.(1)

Agonistas del receptor GLP-1: El GLP-1 lo proteolizan con rapidez la DPP-4 y otras enzimas, como la endopeptidasa 24.11. También se depura con velocidad por vía renal. A causa de esto, la vida media del GLP-1 es solo de 1 o 2 minutos. Es por esto que

este péptido natural no puede utilizarse de manera terapéutica. En lugar de ello, el abordaje que se ha utilizado es desarrollar análogos o derivados metabólicamente estables del GLP-1 que no están sujetos a la misma degradación enzimática o depuración renal. En la actualidad, existen dos agonistas del receptor GLP-1 disponibles para uso clínico, la exenatida y la liraglutida. (9)

Inhibidores de la DPP-4: Una alternativa al uso de los agonistas del receptor GLP-1 implica la inhibición de la enzima DPP-4 mediante la prolongación de la acción del GLP-1 y GIP de liberación endógena. (9)

.5. OTROS

La pramlintida es un análogo sintético del polipéptido amiloideo de los islotes (IAPP) que, al aplicarse por vía subcutánea, 1) demora el vaciamiento gástrico, 2) suprime la secreción de glucagón y 3) disminuye el apetito. Está aprobada para su uso en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 bajo tratamiento con insulina. (9)

6. INSULINA

La insulina está indicada para individuos con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no responde a la terapia con dieta y a otros medicamentos para la diabetes. Las preparaciones de insulina difieren en cuanto al inicio y duración de su acción biológica. Las preparaciones de acción corta son insulina regular y análogos de insulina de acción rápida, las preparaciones de acción prolongada son la insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH), y los análogos de insulina de acción prolongada. (7, 8,15)

Preparaciones de insulina de acción corta

a. Insulina regular La insulina regular es una insulina zinc cristalina soluble, cuyo efecto hipoglucémico aparece dentro de los 30 minutos siguientes a su inyección subcutánea, con efecto máximo de alrededor de las dos horas y que dura cerca de 5 a 7 horas cuando se administran cantidades habituales. (7,16)

b. Análogos de insulina de acción rápida La insulina lispro (Humalog) es un análogo de insulina producido con tecnología recombinante en la que se ha invertido la posición de dos aminoácidos cercanos a la terminal carboxilo de la cadena B; la

prolina en la posición B28 se ha movido a B29 y la lisina de B29 a B28. La insulina aspartato (Novolog) es una sustitución sencilla de prolina con ácido aspártico en la posición B28. La insulina glulisina (Apidra) difiere de la insulina humana en que el aminoácido asparagina de la posición B3 se reemplaza con lisina, y la lisina de la posición B29 se reemplaza con ácido glutámico. Estos cambios reducen la tendencia de formar hexámeros en estos tres análogos, en contraste con la insulina humana. Al inyectarse por vía subcutánea, los análogos se disocian con rapidez en monómeros y se absorben con gran rapidez, alcanzando concentraciones séricas máximas hasta en una hora; en contraste con la insulina humana regular, cuyos hexámeros requieren de mucho más tiempo para disociarse y absorberse. (7, 9,16)

Preparaciones de insulina de acción prolongada

a. La insulina protamina neutra de Hagedorn (NPH), o isófana: es una insulina de acción intermedia en la que el inicio de acción se demora mediante la combinación de dos partes de insulina zinc cristalina soluble con una parte de insulina zinc protamina. Su inicio de acción se demora entre 2 y 4 horas y su concentración máxima por lo general se alcanza entre las 8 y 10 horas. (7, 9,16)

b. La insulina glargina: es un análogo de insulina en que la asparaginade la posición 21 de la cadena A de la molécula de insulina humana se reemplazó con glicina, y en que se añadieron dos argininasal terminal carboxilo de la cadena B. Tiene una duración aproximada de 24 horas sinpicos pronunciados y se administra una vez al día para dar coberturabasal. (7,9)

c. La insulina detemir: es un análogo de insulina en que la tirosinaen la posición 30 de la cadena B se ha eliminado y en que unacadena de ácidos grasos 14-C (ácido tetradecanoico) se une a lalisina en la posición 29 por acilación. La duración deacción de la insulina detemir es de alrededor de 17 horas a dosisterapéuticamente relevantes. Se recomienda que esta insulina seinyecte 1 o 2 veces al día para lograr una cobertura basal estable. (8,9)

La inyección de insulina subcutánea resulta en niveles significativamente mas alto de insulina circulante en la circulación sistémica que la producción endógena posiblemente amplificando la asociación entre hiperinsulinemia y el riesgo de cáncer.La insulina g-largina podría tener un impacto desigual sobre el riesgo de cáncer a través de su unión de receptores de IGF-1. Los posibles mecanismo por los cuales la administración de insulina o

análogos de insulina podría influenciar sobre la enfermedad neoplásica incluyen acciones directas e indirectas; las acciones directas han recibido la mayoría de la atención e involucran interacciones de los ligandos administrados (o sus metabolitos) con las células del cáncer, células parcialmente transformadas o células en transformación. Los mecanismos indirectos han sido menos estudiados pero podrían involucrar interacciones de señalización de moléculas cuyos niveles (por ejemplo glucagón, adiponectina o IGFbps) o actividad están influenciadas por la insulina administradas en aquellas células blanco. Con respecto a las acciones directas uno podría considerar no solo la afinidad de los agentes administrados para los diversos receptores involucrados pero también aspectos farmacocinéticos (1, 15, 17,18)

B) CÁNCER

En 2002 se calculó que habían aparecido 11 millones de nuevos casos de cáncer a nivel mundial y que siete millones de enfermos con cáncer fallecieron. Cuando se subdivide esta cifra según la población, en promedio 45% de los casos se situaron en Asia, 26% en Europa, 14.5% en América del Norte, 7.1% en América del Centro y del Sur, 6% en África y 1% en

Australia/Nueva Zelanda, pero en el 2008 fue estimado de 12.4 millones el cáncer nuevo que los casos diagnosticaron. Los tipos de cánceres que más comúnmente se diagnostican son pulmón/bronquio, mama, y colorectal, mientras que las causas más comunes de muertes de cáncer sean pulmón, estómago, y cáncer del hígado. En Estados Unidos lo que más comúnmente se diagnosticó fue cáncer de próstata, pulmón /bronquio, y colon/recto en hombres y mama, el pulmón /bronquio, y colon/recto en mujeres. (17, 18, 19)

La evidencia epidemiológica sugiere que la diabetes esta asociada con el riesgo incrementado de varios tipos de cáncer, involucrando al páncreas, hígado, endometrio, colorectal riñones mamas y vejiga. Curiosamente sin embargo la diabetes mellitus ha sido asociada con riesgo disminuido de cáncer de próstata. Para algún otro cáncer parece no ser ha visto asociación o las pruebas son inciertas. La asociación entre la diabetes y algunos tipos de cánceres en parte puede ser debida a los factores de riesgo compartidos entre las dos enfermedades, como la edad, la obesidad, la dieta y la inactividad física. En pacientes diabéticos el cáncer podría ser favorecidos por: 1) mecanismos generales que promueven la iniciación del cáncer o progresión en algún órgano

porque se deben a alteraciones (por ejemplo hiperglicemia, hiperinsulinemia, o fármacos) que afectan todos los tejidos; y 2) mecanismo del sitio específicos que afectan la carcinogénesis de un órgano en particular.(1,17, 19,20)

El cáncer del tracto gastrointestinal es el segundo más común cáncer no cutáneo y la segunda causa principal de mortalidad de cáncer en Estados Unidos. Alrededor del 85% del cáncer de estómago son adenocarcinomas; la ingestión a largo plazo de altas concentraciones de nitratos, fumar y alimentos salados parecen estar asociados con riesgo más elevado. (2,21)

El cáncer colorectal generalmente ocurre en mayores de 50 años de edad, es uno de los tipos más comunes de cáncer y es causa de mortalidad considerable a nivel mundial; la etiología para la mayoría de casos parece estar relacionada a factores ambientales, varios factores de riesgo han sido asociados con él, incluyendo la dieta occidental, falta de actividad física, tabaco y obesidad. El gran número de calorías de dietas occidentales sumado con inactividad física ha sido asociado a alta prevalencia de obesidad, las personas obesas desarrollan resistencia a la insulina con niveles circulantes incrementados de factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1, estos factores de

crecimiento parecen estimular la proliferación de la mucosa intestinal. La Diabetes mellitus es otra enfermedad que está incrementando su prevalencia mundial, demuestran factores de riesgos similares a aquellos asociados con cáncer colorectal; varios estudios han sugerido una íntima asociación entre diabetes y cáncer colorectal. (22)

El carcinoma hepatocelular es una de las malignidades más comunes a nivel mundial, la incidencia anual global es de alrededor de 1 millón de casos, con una relación de hombre – mujer de alrededor de 4:1, la tasa de incidencia iguala a la tasa de muerte. Los factores predisponentes son ser portador crónico de Hepatitis vira C y los más comunes portador del Virus de la Hepatitis B (principalmente del antígeno de superficie) y consumo crónico de alcohol. (1,2 ,18)

La diabetes mellitus se ha reconocido como factor de riesgo para el cáncer de páncreas y recientemente ha atraído la atención como una manifestación del cáncer pancreático; se espera que la diabetes sea una pista para detección temprana de cáncer pancreático, El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte en relación a cáncer, la edad media del diagnóstico, es raramente diagnosticado en menores de 50 años; la patogénesis del cáncer

pancreático es poco clara, pero algunos factores de riesgo son candidatos para investigación, tales como diabetes, obesidad, fumar cigarro, una historia familiar, pancreatitis crónica y neoplasia mucinosa intraductal papilar.(23, 24, 25, 26)

El riesgo de cáncer de los órganos reproductivos esta también incrementado en la diabetes; ambos cáncer de mama y endometrial; y su riesgo es independiente de la obesidad (un factor bien establecido promotor de cáncer de mama). Varios mecanismos biológicos pueden estar involucrados sobre todo en relación a las hormonas sexuales.La hiperinsulinemia podría incrementar los niveles de estrógenos bioactivos por disminución de la concentración de globulinas fijadoras de hormonas sexuales circulantes y podría estimular la síntesis de andrógenos en el estroma del ovario. Otros posibles mecanismos incluyen menarquia retardada, nuliparidad, alteraciones menstruales y desordenes de la fertilidad.El cáncer de mama es una proliferación maligna del linaje de células epiteliales de los ductos o lóbulos de la mama; las malignidades epiteliales son las causas más comunes del cáncer en la mujer, sumando un tercio de las causas totales de cáncer en la mujer. El cáncer de mama es una enfermedad clonal, una célula transformada – el producto de una

serie de mutaciones somáticas (adquiridas) o líneas germinales – es eventualmente capaz de expresar todo el potencial maligno. Es así que el cáncer de mama podría existir por un período largo como una enfermedad no invasiva o invasiva pero no metastásica. Las mujeres con diabetes tienen un riesgo estimado más alto del 20% de cáncer mamario postmenopáusico y hasta un 50% de incremento de mortalidad después del diagnóstico de cáncer mamario; la hipótesis de esta asociación es debido en parte a los efectos de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, los cuales son factores de riesgo bien conocidos para diabetes mellitus y cáncer. Otros factores de riesgo comunes, tales como obesidad y estilo de vida sedentario podrían contribuir a esta asociación. (1, 13, 14)

Los factores de riesgo causales establecidos para cáncer de vejiga como edad, fumar, exposición ocupacional a minas aromáticas y esquistosomiasis, no explican plenamente la existencia de cáncer de vejiga, otros factores de riesgo incluyen sexo masculino, el arsénico en agua potable y potencialmente la diabetes, aunque los mecanismos biológicos subyacentes de la asociación de diabetes y cáncer de vejiga no son claros, se ha sugerido que los altos niveles circulantes de insulina y/o factores de

crecimientos similares a la insulina tipo 1 podrían jugar un rol; los niveles de insulina sin embargo están incrementados en individuos obesos y la obesidad no ha sido generalmente asociada con el riesgo de cáncer de vejiga. Alternativamente los hombres y las mujeres con diabetes tipo 2 desarrollan infecciones del tracto urinario más frecuentemente los que a su vez de lugar a un riesgo alto de cáncer de vejiga. (27,28)

Del 5 al 10% de cáncer de próstata son hereditarios, los factores ambientales pueden jugar un rol, el alto consumo de dieta con grasas como en las carnes rojas cocinadas se cree que incrementan el riesgo. En el 2007 en los Estados Unidos alrededor de 218 mil cánceres de próstata fueron diagnósticos y 27050 murieron de cáncer de próstata, el numero absoluto de muertes por cáncer de próstata ha disminuido en los pasados 5 años; algunos han atribuido esto al uso ampliado de estrategias de detección basada en el PSA (antígeno prostático específico) sin embargo la detección no ha demostrado mejorar la supervivencia. La asociación entre diabetes y el riesgo de cáncer de próstata ha sido investigada ampliamente; sin embargo los resultado de los estudios permanecen inconsistentes y contradictorios. En el cáncer de próstata se ha demostrado ser sensible a los niveles de

andrógenos y testosterona que han sido asociados con un mayor riesgo de cáncer de próstata, y en el paciente diabético tienden a tener niveles más bajos de testosterona , ello podría explicar un efecto protector potencial contra el cáncer de próstata.

El IGF-1 se sabe que aumenta la proliferación de células prostáticas tanto dependientes como independientes de andrógenos; por otro lado la insulina ha sido asociada con alta incidencia y recurrencia de cáncer de próstata debido a su rol en la estimulación de crecimiento de células prostáticas cancerosas y normales, se ha reportado que la hiperinsulinemia/ resistencia a la insulina fue un factor principal independiente de mortalidad debido al cáncer. Por lo tanto sobre la base de esta evidencia los niveles de IGF-1 y de insulina en suero de los hombres diabéticos no apoyarían una relación de protección entre a diabetes y la incidencia de cáncer de próstata; no parece ser por lo tanto un mecanismo biológico determinante para explicar una relación entre las dos enfermedades. (29,30)

CAPITULO III

MARCO METODOLOGICO

3.1. TIPO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal

3.2. POBLACIÓN

La población estará conformada por todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 Hospital II EsSalud Gustavo Lanatta Luján - Huacho, durante el período enero - diciembre 2012. En este periodo hubo 1062 casos.

3.3. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION
Edad	Cuantitativa Continua	Número de años de la persona	<ol style="list-style-type: none"> 1. 0-10 2. 11-20 3. 21-30 4. 31-40 5. 41-50 6. 51-60 7. Mayor a 60 	Numérica
Sexo	Catagórica nominal	Sexo con el que nació la persona	Características sexuales F/M	Nominal
Tratamiento Hipoglicemiante	Catagórica Nominal	Se clasificara según el tipo de fármaco asignado a cada paciente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Metformina 2. Insulina 3. Otros 	Nominal

Cáncer	Cuantitativa nominal	Diagnostico de cáncer	Si o No	Nominal
Localización del cáncer	Categórica nominal	Localización primaria del cáncer	Cáncer primario	Nominal

3.4. TECNICAS E INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Se realizará el estudio en todos los pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 en el periodo Enero-Diciembre del 2012.

Se empleó una Ficha de Recolección de datos elaborado por el autor (Anexo 1)

3.5. PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Para el uso de la información se utilizó la base de datos elaborada en la hoja de cálculo con un software Se elaboraron tablas de doble entrada para mostrar la frecuencia de las diferentes variables de estudio.

Se realizó el análisis descriptivo y se calculó la razón de posibilidades (Odds ratio) para las variables en estudio, con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

CAPITULO IV

RESULTADOS

TABLA N° 1

PREVALENCIA DE CÁNCER EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

	Numero de pacientes	Prevalencia
Pacientes con cáncer	30	0.028
Pacientes sin cáncer	1032	0.972
Total	1062	1

Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

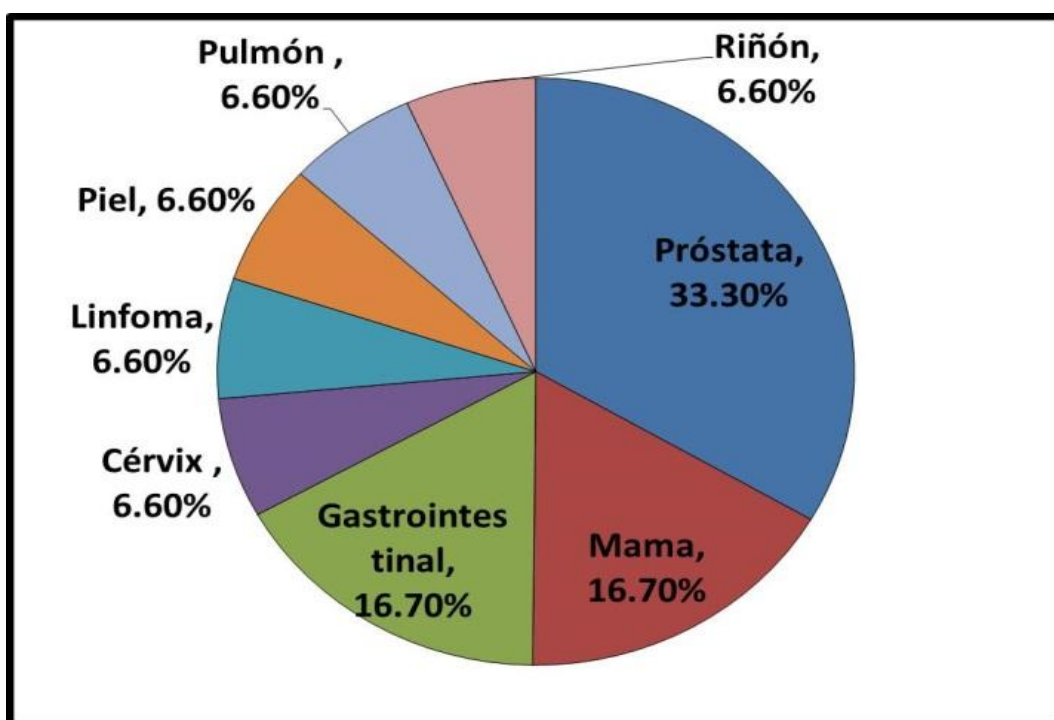
Se puede observar que la prevalencia de cáncer en la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de 0.028. El 2.8% de la población total de pacientes con diabetes tuvo algún tipo de cáncer.

TABLA N°2
FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER EN LOS
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

	Porcentaje
Próstata	33.3%
Mama	16.7%
Gastrointestinal	16.7%
Cérvix	6.6%
Linfoma	6.6%
Piel	6.6%
Pulmón	6.6%
Riñón	6.6%

Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

GRAFICA N°2
FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER EN LOS
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2



Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

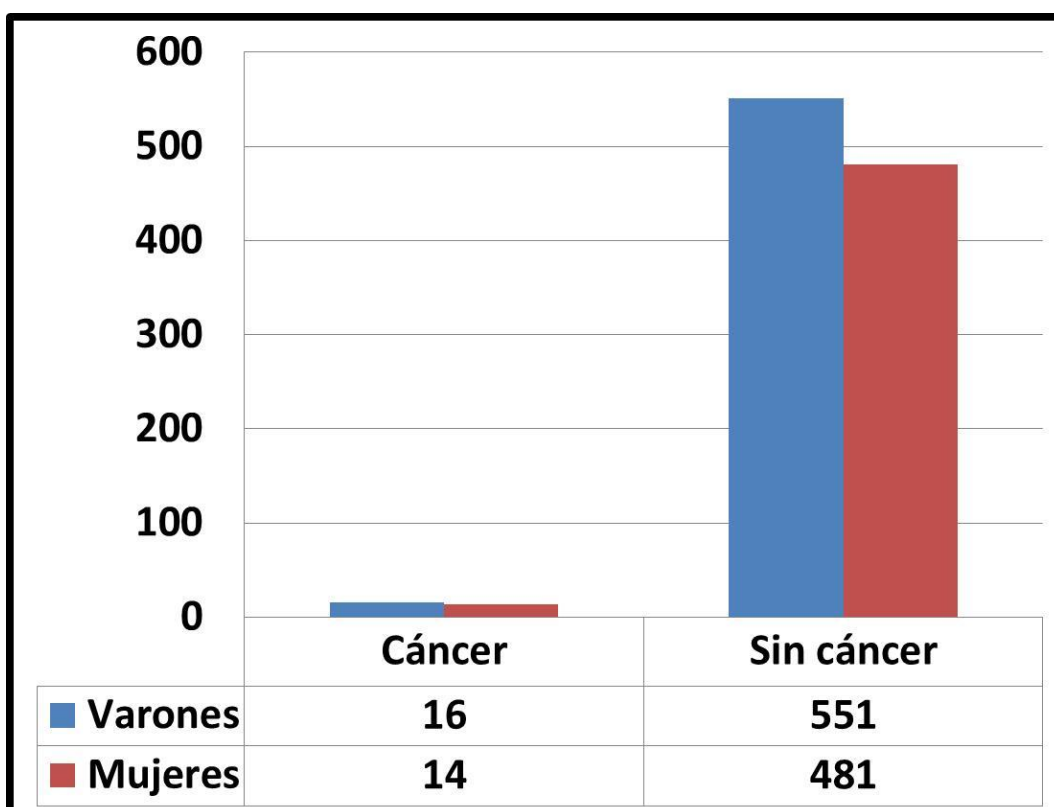
Podemos observar que entre los diferentes tipos de cáncer el que se halló con mayor frecuencia fue el cáncer de próstata (33.3%), seguido por el cáncer de mama y gastrointestinal (16.7%) siendo así mismo el de cérvix, linfoma, piel y el de pulmón los que se halla con menor frecuencia (6.6%).

TABLA N° 3
PREVALENCIA DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 SEGÚN SEXO

Sexo	Cáncer	Sin cáncer	Total	Prevalencia
Varones	16	551	567	0.028
Mujeres	14	481	495	0.028

Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

GRAFICA N° 2
DISTRIBUCION DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 SEGÚN SEXO



Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

Podemos observar que la prevalencia de cáncer no muestra diferencia alguna entre varones y mujeres, siendo esta 0028 para ambos

TABLA N° 4
PREVALENCIA DE CÁNCER EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2
SEGÚN EDAD

Edad	Pacientes			Prevalencia
	Con cáncer	Sin cáncer	Total	
31 - 40	0	107	107	–
41 – 50 años	1	139	140	0.007
51 – 60 años	6	204	210	0.028
> 60 años	23	582	605	0.038

Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

Podemos observar que la prevalencia de cáncer fue mayor entre los pacientes cuyas edades eran superiores a los 60 años, la menor prevalencia de cáncer se encontró en los pacientes cuyas edades se encontraban entre los 41 – 50 años, el 56.9% de todos los pacientes presentaron una edad mayor a los 60 años, presentando una prevalencia de cáncer de 0.038.

TABLA N° 5
RIESGO DE CÁNCER EN LOS PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 SEGÚN TIPO DE TRATAMIENTO

Tratamiento	Pacientes			
	Próstata	Mama	Gastrointestinal	Cérvix
Glibenclamida	2	3	3	1
Metformina	2	2	1	1
Glibenclamida + Metformina	4	0	0	0
Insulina	2	0	1	0

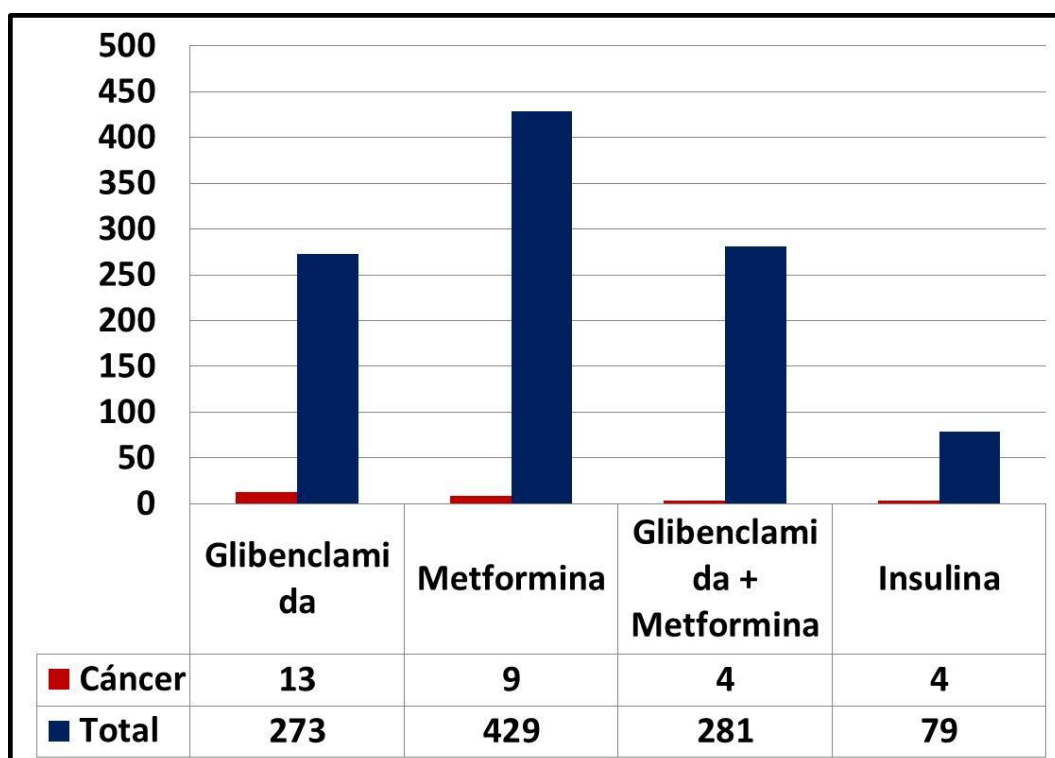
Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

Pacientes					Total	OR
Linfoma	Piel	Pulmón	Riñón	Total		
1	1	1	1	13	273	2.271
0	1	1	1	9	429	0.624
0	0	0	0	4	281	0.419
1	0	0	0	4	79	1.963

(Continuación tabla N°5)

GRAFICA N° 3

**DISTRIBUCIÓN DEL CÁNCER SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO
RECIBIDO POR LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**



Fuente: Historias clínicas del archivo del HGLL

Se observa que el 4.76% de todos los pacientes que recibieron solo glibenclamida presentaron cáncer, así mismo representa el 43.4% de todos los casos de cáncer; presentando un OR de 2.271; IC 95% = 1.088- 4.738.

El tratamiento con metformina presento un 2.09% de pacientes con cáncer, y representa el 30% de todos lo pacientes con cáncer, presentando un OR de 0.624; IC 95% = 0.283 - 1.377.

Los pacientes que recibieron tratamiento combinado de glibenclamida más metformina presentaron un 1.42% de cáncer, representando el 13.3% del total de casos de cáncer, con un OR de 0.419; IC 95% = 0.145 - 1.212

El tratamiento con insulina presento un 5.06% de casos de cáncer, representando el13.3% de todos los casos de cáncer, mostrando un OR de 1.963; IC 95% = 0.668 - 5.772.

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó para determinar si existe asociación entre el tratamiento recibido por los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de cáncer en el Hospital Gustavo Lanatta Luján EsSalud – Huacho,

En nuestro estudio con una población total de 1062 pacientes y 30 casos la prevalencia de cáncer en la población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fue de 0.028. El 2.8% de la población total de pacientes con diabetes tuvo algún tipo de cáncer, A. S. Geier en Alemania presentó 2034 casos de cáncer invasivo primario en 163,738 pacientes, con una prevalencia de 0.012 y mostrando que el 1.24% de su población tuvo cáncer. Nasra M. en su estudio en adultos israelíes presenta una población de 13,450 pacientes y 752 casos de cáncer presentando una prevalencia de 0.05. En nuestro estudio hemos encontrado una prevalencia más baja de cáncer que en lo reportado por otros estudios como es el caso de Nasra M. cuya prevalencia es mayor que la que hemos encontrado vemos además que Geier en Alemania presenta una prevalencia menor que la nuestra. Posiblemente esta diferencia de las

frecuencias se haya visto influencia por factores externos ya que representan poblaciones expuestas a distintos factores no homogéneos entre las poblaciones estudiadas.

Entre los diferentes tipos de cáncer el que se halló con mayor frecuencia fue el cáncer de próstata (33.3%), seguido por el cáncer de mama y gastrointestinal (16.7%) siendo así mismo el de cérvix, linfoma, piel y el de pulmón los que se halla con menor frecuencia (6.6%).

A. S. Geier presento que el cáncer que se halló con mas frecuencia fue el cáncer de colon, seguido por el cáncer de pulmón, próstata y mama, y con una mucho menor frecuencia hígado, páncreas y endometrio. Nasra M. nos presenta una mayor frecuencia de cáncer colorectal, seguido por el cáncer de mama, con menor frecuencia el cáncer de páncreas y el genital en mujeres. J. J. Walker nos muestra que los tres principales tipos de cáncer en los pacientes diabéticos fueron próstata, pulmón, mama y colorectal, vemos que el cáncer que se encuentra frecuentemente es el cáncer gastrointestinal, al igual que el de mama y el de próstata; , lo que no se relaciona a los resultados hallados en el estudio de Fan Zhang que mostro que la diabetes se relacionada a un disminución de cáncer de próstata; por otro lado Nasra M. muestra una alta frecuencia de cáncer de páncreas, viendo en nuestro estudio que estos resultados no han sido

corroborados, R. Lopez en su revisión presenta que son muchos los factores no solo externos sino también internos, los que diferencian a la población hispana de otras poblaciones por los que sea posible que estos factores sean los que determinen estas diferencias en los resultados.

Podemos observar que la prevalencia de cáncer no muestra diferencia alguna entre varones y mujeres , siendo esta 0028 para ambos, Nasra M. nos muestra que no tuvo diferencia entre la frecuencia halda tanto en varones como en mujeres por lo tanto nuestro estudio corrobora que la frecuencia se da en ambos sexos de forma similar. Posiblemente sea esto consecuencia de que los mecanismos fisiopatológicos que vinculan a la diabetes mellitus con el cáncer sean ligados con las hormonas sexuales tanto femeninas como masculinas.

Podemos observar que la prevalencia de cáncer fue mayor entre los pacientes cuyas edades eran superiores a los 60 años, la menor prevalencia de cáncer se encontró en los pacientes cuyas edades se encontraban entre los 41 – 50 años, el 56.9% de todos los pacientes presentaron una edad mayor a los 60 años, presentando una prevalencia de cáncer de 3.8%.

Nasra M. presenta una población con una media de edad de 62.5 años, similarmente Juhua Luo mostro como edad media los 64.5 años en

su estudio, así mismo algunos estudios relacionan a la diabetes con un aumento de cáncer en la población femenina con menopausia, metaanálisis muestran que la media de edad en la mayoría de los estudios fue superior a los 60 años por lo que podemos reafirmar que en esta población se encuentra una frecuencia mas alta de cáncer.

El 4.76% de todos los pacientes que recibieron solo glibenclamida presentaron cáncer, así mismo representa el 43.4% de todos los casos de cáncer; presentando un OR de 2.271; IC 95% = 1.088- 4.738. El tratamiento con metformina presento un 2.09% de pacientes con cáncer, y representa el 30% de todos lo pacientes con cáncer, presentando un OR de 0.624; IC 95% = 0.283 - 1.377. Los pacientes que recibieron tratamiento combinado de glibenclamida más metformina presentaron un 1.42% de cáncer, representando el 13.3% del total de casos de cáncer, con un OR de 0.419; IC 95% = 0.145 - 1.212. El tratamiento con insulina presento un 5.06% de casos de cáncer, representando el 13.3% de todos los casos de cáncer, mostrando un OR de 1.963; IC 95% = 0.668 - 5.772.

Xilin Yang en mostro en su estudio de 1935 personas, 973 fueron usuarios de insulina y 971 no usuarios que la incidencia de cáncer en no usuarios de insulina fue mucho mas alta que la de los usuarios (99.2 contra 10.2 por 1000 personas por año, p de 0.0001). Después de un ajuste adicional para todas las otras variables con un valor p inferior a 0,3

y asociaciones no lineales con cáncer, la hemoglobina A1c glucosilada (HbA1c) se asoció con un mayor riesgo de cáncer (HR por porcentaje 1.26, 95% CI 1.03-1.55) mientras el uso de insulina se asoció con un riesgo reducido de cáncer.

RH. Qiu en su estudio realizado en Estados Unidos donde después de ajustar los posibles factores de confusión, los OR para los tumores malignos sólidos y hematológicos fueron 1.06 (IC del 95%: 0.98, 1.15) y 0.98 (95% CI: 0.67, 1.43) para el grupo de las sulfonilureas comparado con el grupo de la metformina respectivamente. Para los tipos de cáncer individual el ORs fue 1.17 (95% CI: 0.95, 1.44), 1.04 (95% CI: 0.83, 1.31) y 0.88 (95% CI: 0.71, 1.11) para cáncer, colorectal cáncer de mama y próstata respectivamente

Christina C. Compara a los pacientes sin DM2 y los pacientes con DM2, siendo el riesgo de cáncer de vejiga superior en los pacientes que tenían > 15 años de DM2 (OR = 1.01, IC 95%: 0.87–1.17) y entre estos los que fueron usuarios de insulina insulina (OR = 0.93, IC 95%: 0.76–1.14). Estos resultados no mantienen a una asociación de DM2 con incidencia global de cáncer de la vejiga, pero hacen sugerencia de relaciones positivas a largo plazo DM2 y el uso de insulina u otros factores correlacionados con diabetes severa, con incidencia de cáncer de la vejiga.

David Margel dentro de la cohorte no hubo asociación entre el uso del metformina y el riesgo de cáncer de próstata (OR = 1.03, de intervalo confianza de 95 % = 0.96 - 1.1), cáncer de alto grado (OR = 1.13, IC 95% = 0.96 - 1.32), cáncer de bajo grado (OR = 1.13, IC 95% = 0.96 - 1.32), o cáncer diagnosticado en biopsia (OR = 0.98, IC 95% = 0.84 - 1.032).). En este estudio no encontraron asociación entre el uso del metformina y el riesgo de cáncer de la próstata entre hombres mayores con diabetes, a pesar del grado de cáncer o el método de diagnóstico.

Vemos que en nuestro estudio encontramos que podría existir una relación del tratamiento con sulfonilureas y el cáncer siendo este 2.27 posiblemente más frecuente en la población con diabetes (IC 95% = 1.088- 4.738), por otro lado RH. Qiu niega que exista algún tipo de relación entre las sulfonilureas y el desarrollo de cáncer, otros metaanálisis como los realizados de estudios japoneses no muestran una relación con respecto de las sulfonilureas y el cáncer, dejando entre ver que la posible asociación no sea del todo real, y este más directamente relacionada con la diabetes misma.

No hemos podido determinar algún tipo de relación entre el tratamiento con metformina en la pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y el riesgo de cáncer al igual que lo menciona RH. Qiu en su estudio en el

que manifiesta que no existe relación entre la elección del tratamiento hipoglicemiante y el riesgo de cáncer.

Xilin Yang concluye que el tratamiento con insulina resulta como un factor protector para el desarrollo de cáncer, aunque es contradicho por la mayoría de metaanálisis, y estudios que vinculan directamente un tipo específico de insulina con el riesgo de cáncer, posiblemente esto se determinó por el uso de algún tipo de insulina específica en los estudios que no ha sido evaluada, por otro lado nosotros no podemos determinar si la insulina serviría como factor de protección o si se prestaría a aumentar la frecuencia de cáncer en la población diabética, Christina C solamente concluye que esta relación estaría dada más por el tiempo de exposición tanto a la diabetes mellitus como al tratamiento con insulina, no dejando en claro una relación más directa.

CONCLUSIONES

PRIMERA

La prevalencia de cáncer en la población estudiada fue de 2.8%, el cáncer de próstata, mama y el localizado a nivel gastrointestinal son los tipos de cáncer más frecuentes en la población diabética, El cáncer tuvo una prevalencia similar en varones como en mujeres, siendo el cáncer de próstata y mama respectivamente los más frecuentes.; el grupo cuya edad fue mayor a los 60 años presentó la mayor prevalencia de cáncer.

SEGUNDA

El tratamiento con glibenclamida el uso de metformina, de glibenclamida más metformina, e insulina no pudieron ser determinados si estos afectaban de forma positiva o negativa la frecuencia de cáncer en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

RECOMENDACIONES

Tomando en cuenta los resultados y conclusiones obtenidos en el presente estudio se puede recomendar lo siguiente:

1. Se recomienda hacer seguimiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para la detección en etapas tempranas de los tipos de cáncer más frecuentes en esta población.
2. Se recomienda tener en cuenta los datos obtenidos del uso de glibenclamida en la población con diabetes tipo 2, utilizando este medicamento precavidamente en los pacientes que presenten una predisposición a cáncer ya que podría aumentar la probabilidad de padecer cáncer.
3. El uso de metformina, insulina y el tratamiento combinado de glibenclamida más metformina debe ser aún sometido a nuevos estudios, para determinar si presentan una influencia positiva o negativa en el riesgo de cáncer en los pacientes diabéticos.
4. Se recomienda realizar nuevos estudios en los cuales se analicen otras variables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2,

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giovanucci E, Harlan D, Archer M, Bergenstal R, Garpstur S, Habel L, et al. Diabetes and cancer. *Diabetes care*. 2010. Vol.33 p. 1674-85.
2. Luo J, Chlebowsky R, Liu S, McGlynn K, Parek N, White D, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancer among postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2013. Vol 24 p. 577 – 85.
3. Lipscombe L, Chan W, Yun L, Austin P, Anderson G, Rochon P. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivors. *Diabetologia*. 2013. Vol 56 p. 476 – 83.
4. Qiu H, Rhoads G, Berlin J, Marcella S, Demissie E. Initial metformin or sulphonylurea exposure and cancer occurrence among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013. Vol 15 p.349 – 57.
5. Margel D, Urbach D, Lipscombe L, Bell Ch, Kulkarni G, Austin P, et al. Association between metformin use and risk of prostate cancer and its grade. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013 August 7. Vol 105 (15) p. 1123 – 31.

6. Riedmaier A, Fisel P, Nies A, Schaeffeler E, Schwab M. Metformin and cancer: from the old medicine cabinet to pharmacological pitfalls and prospects. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2013 February. Vol 34 (2) p.126 – 35.
7. Alvin C. Powers. Diabetes mellitus. En: Javier de León Fraga., Director. Leonora Véliz Salazar, Camilo Heras Martínez, Editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17th ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2009. p. 2275-304.
8. Silvio E. Inzucchi, Robert S. Sherwin. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Lee Goldman, Andrew I. Schafer, editors. *Goldman's Cecil Medicine*. 24th ed. United States of America: Elsevier Inc; 2012 p. 1485- 498.
9. John B. Buse, kenneth S. Polonsky, Charles F. Burant. Type 2 Diabetes Mellitus. In: ShlomoMelmed, Editor. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. United States Of America: Elsevier Inc; 2011 p. 1331-435.
10. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2009. Vol 16 p. 1103 – 23.
11. SunghwanSuh, Kwang-Won Kim. Diabetes and Cancer: Is Diabetes Causally Related to Cancer?. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2011. Vol 35 p. 193 – 98.

12. Kasuga M, Ueki K, Tajima N, Noda M, Ohashi K, Noto H, et al. Report of the Japan diabetes Society/Japanese Cancer Association joint committee on diabetes and cancer. *Cancer Science*. 2013 July. Vol 104 (7) p. 965 – 76.
13. Lopez R, Agullo P, Lakshmanaswamy R. Links between obesity, diabetes and ethnic disparities in breast cancer among Hispanic populations. *Obesity reviews*. 2013. Vol 14 p. 679 – 91.
14. Hardefeldt P, Edirimanne S, Eslick G. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2012. Vol 19 p. 793 – 803.
15. Geier A, Wellmann J, Wellmann I, Kajüter H, Heidinger O, Hempel G, et al. Cancer detection rates following enrolment in a disease management programme for type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2013. Vol 56 p. 1944 – 48.
16. David M. Nathan, John B. Buse, Mayer B. Davidson, Ele Ferrannini, Rury R. Holman, Robert Sherwin, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* January 2009 vol. 32 no. 1 193-203
17. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda S. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and

- meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *Journal of Diabetes and its complications*. 2010 June. Vol 24 p. 345 – 53.
18. Barone B, Yeh H, Snyder C, Peairs K, Stein K, Derr L, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal American Medical Association*. 2008. Vol. 300 p. 2754-64
19. Idilbi N, Barchana, Milman U, Carel R. Incidence of cancer among diabetic and non-diabetic adult israeliarabs. *The Israel Medical Association journal*. 2013 July. Vol 15 p. 342 – 47.
20. Walker J, Brewster D, Colhoun H, Fischbacher C, Leese G, Lindsay R, et al. Type 2 diabetes, socioeconomic status and risk of cancer in Scotland 2001–2007. *Diabetologia*. 2013. Vol 56 p. 1712 – 15.
21. Yoon J, Son K, Eom Ch, Durrance D, Park S. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013 February 14. Vol 19 (6) p. 936 – 45.
22. Wang J, Chao T, Lai Ch, Wang Ch, Wu V, Wang S, et al. Risk of colorectal cancer in Type 2 diabetic patients: A population – based cohort study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2013. Vol 43(3) p. 258 – 63.

23. Pezzilli R, Pagano N. Is diabetes mellitus a risk factor for pancreatic cancer?. *World Journal of Gastroenterology*. 2013 August 14. Vol 19 (30) p.4861 – 66.
24. Kitsumichi I, Pour P. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: is it a real causal relationship?. *The American Journal of surgery*. 2007 october. Vol 194 (Supl) p.71-5.
25. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hon S, Huang W, et al. Diabetes mellitus an risk of pancreatic cancer: A meta – analysis of cohort studies. *European Journal of cancer*. 2011. Vol. 47 p. 1928 – 37.
26. Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yanai A, Takahara N, Miyabayashi K, et al. Risk factores and early signs of pancreatic cancer in diabetes: screening strategy based on diabetes onset age. *Journal of Gastroenterology*. 2013. Vol 48 p.438 – 46.
27. Prizment A, Anderson K, Yuan J, Folsom A. Diabetes and risk of bladder cancer among postmenopausal women in the Iowa women’s health study. *Cancer Causes Control*. 2013. Vol 24 p. 603 - 8.
28. Newton Ch, Gapstur S, Campbell P, Jacobs E. Type 2 diabetes mellitus, insulin - use and risk of bladder cancer in a large cohort study. *International Journal of Cancer*. 2013. Vol 132 p. 2186 – 91.

29. Zhang F, Ynag Y, Skrip L, Hu D, Wang Y, Wong Ch, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate of cancer: an updated meta – analysis based on 12 case – control and 25 cohort studies. Acta of Diabetology.2012. Vol 49 (Supl 1) p.235 – 46.
30. Harel L, Danforth K, Quesenberry C, Capra A, Van Den S, Weiss N, et al. Cohort study of insulin glargine and risk of breast, prostate, and colorectal cancer among patientswith diabetes. diabetes care 2013 Dec. vol 36, p. 3953–60

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nº Ficha

Iniciales del paciente:																	
H. CL: Fecha:																	
1) Edad	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">0-10 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> <td style="padding: 2px 10px;">41-50 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">11-20 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> <td style="padding: 2px 10px;">51-60 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">21-30 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> <td style="padding: 2px 10px;">Mayor a 60 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">31-40 años</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	0-10 años	<input type="checkbox"/>	41-50 años	<input type="checkbox"/>	11-20 años	<input type="checkbox"/>	51-60 años	<input type="checkbox"/>	21-30 años	<input type="checkbox"/>	Mayor a 60 años	<input type="checkbox"/>	31-40 años	<input type="checkbox"/>		
0-10 años	<input type="checkbox"/>	41-50 años	<input type="checkbox"/>														
11-20 años	<input type="checkbox"/>	51-60 años	<input type="checkbox"/>														
21-30 años	<input type="checkbox"/>	Mayor a 60 años	<input type="checkbox"/>														
31-40 años	<input type="checkbox"/>																
2) Sexo	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">Femenino</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> <td style="padding: 2px 10px;">Masculino</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	Femenino	<input type="checkbox"/>	Masculino	<input type="checkbox"/>												
Femenino	<input type="checkbox"/>	Masculino	<input type="checkbox"/>														
3) tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • insulina tipo _____ • metformina • otros: _____ 																
4) Diagnostico de cáncer	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">- SI</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">- NO</td> <td style="text-align: center; padding: 2px 10px;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	- SI	<input type="checkbox"/>	- NO	<input type="checkbox"/>												
- SI	<input type="checkbox"/>																
- NO	<input type="checkbox"/>																
5) Localización primaria del cáncer	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="padding: 2px 10px;">- _____</td> </tr> </table>	- _____															
- _____																	