

## ***Diabetes mellitus* y su asociación con el carcinoma oral de células escamosas: una revisión de la literatura**

*Diabetes mellitus* and its association with oral squamous cell carcinoma: a review of the literature

*Diabetes mellitus* e sua associação com o carcinoma oral de células escamosas: uma revisão da literatura

Recibido: 19/04/2022 | Revisado: 26/04/2022 | Acepto: 27/04/2022 | Publicado: 30/04/2022

**Marco Miguel Vega García**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5831-3331>

Cuenca University, Ecuador

E-mail: [marco.vega@ucuenca.edu.ec](mailto:marco.vega@ucuenca.edu.ec)

**Andrea Margarita Martínez León**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5192-2326>

Cuenca University, Ecuador

E-mail: [andrea.martinezl@ucuenca.edu.ec](mailto:andrea.martinezl@ucuenca.edu.ec)

**Diego Mauricio Bravo Calderón**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1813-8051>

Cuenca University, Ecuador

E-mail: [diegom.bravoc@ucuenca.edu.ec](mailto:diegom.bravoc@ucuenca.edu.ec)

### **Resumen**

El carcinoma oral de células escamosas es un tumor maligno caracterizado por la proliferación incontrolable, excesiva e irreversible de células escamosas del epitelio bucal, representando la mayoría de todos los cánceres orales. Interesantemente, a pesar del avance en los procedimientos terapéuticos como radioterapia, quimioterapia y técnicas quirúrgicas, la tasa de supervivencia no ha mejorado en las últimas décadas. Por otro lado, la diabetes mellitus es una enfermedad crónica con presentaciones clínicas y trastornos metabólicos caracterizados por el aumento de los niveles de la glucosa en sangre. Diversos estudios plantean una posible relación entre estas dos entidades; evidenciando que una persona con diabetes y, además, mal controlada, puede tener diversas manifestaciones orales, como puede ser, el posible desarrollo de lesiones malignas orales. El objetivo del presente manuscrito es presentar y discutir la evidencia científica actualizada sobre la relación entre la diabetes mellitus y el carcinoma oral de células escamosas.

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus; Carcinoma oral de células escamosas; Cáncer oral; Factor de crecimiento similar a la insulina-1; Metformina.

### **Abstract**

Oral squamous cell carcinoma is a malignant tumor characterized by the uncontrollable, excessive, and irreversible proliferation of squamous cells of the oral epithelium, representing most of all oral cancers. Interestingly, despite advances on therapeutic procedures such as radiotherapy, chemotherapy, and surgical techniques, the survival rate has not improved in recent decades. On the other hand, diabetes mellitus is a chronic disease with clinical presentations and metabolic disorders characterized by increased blood glucose levels. Various studies suggest a possible relationship between these two entities; evidencing that a person with diabetes and, in addition, poorly controlled, may have many oral manifestations, such as the possible development of oral malignant lesions. This manuscript aims to present and discuss the updated scientific evidence on the relationship between diabetes mellitus and oral squamous cell carcinoma.

**Keywords:** Diabetes Mellitus; Oral squamous cell carcinoma; Oral cancer; Insulin-like growth factor-1; Metformin.

### **Resumo**

O carcinoma espinocelular de boca é um tumor maligno caracterizado pela proliferação incontrolável, excessiva e irreversível de células escamosas do epitélio oral, representando a maioria de todos os cânceres orais. Curiosamente, apesar dos avanços em procedimentos terapêuticos como radioterapia, quimioterapia e técnicas cirúrgicas, a taxa de sobrevivência não melhorou nas últimas décadas. Por outro lado, o diabetes mellitus é uma doença crônica com apresentações clínicas e distúrbios metabólicos caracterizados pelo aumento dos níveis de glicose no sangue. Diversos estudos sugerem uma possível relação entre essas duas entidades; evidenciando que uma pessoa com diabetes e, além disso, mal controlada, pode apresentar diversas manifestações bucais, como o possível desenvolvimento de lesões

malignas orais. O objetivo deste manuscrito é apresentar e discutir as evidências científicas atualizadas sobre a relação entre diabetes mellitus e carcinoma espinocelular de boca.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus; Carcinoma oral de células escamosas; Câncer de boca; Fator de crescimento tipo Insulina-1; Metformina.

## 1. Introdução

A nível mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT) que más contribuyen a la morbilidad y la mortalidad, responsables del 70% de todas las muertes por ENT, son las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, el cáncer y la diabetes mellitus (DM) (Organization, 2020).

Específicamente, el cáncer representó alrededor de 9,6 millones de muertes en el 2018 (Mekala et al., 2020). El término cáncer se utiliza para clasificar un amplio grupo de trastornos que se distinguen por un crecimiento incontrolado y anormal de las células que atacan y se extienden a los espacios u órganos adyacentes (Abhinav, Williams, Livingston, Anjana, & Mohan, 2020). El carcinoma oral de células escamosas (COCE) es tumor maligno que surge del epitelio de revestimiento, presenta diferenciación escamosa, representa más del 90% de todos los cánceres de la cavidad oral y puede afectar cualquier área de la mucosa oral, siendo que, más comúnmente se desarrolla en la lengua, el piso de la boca y la encía (El-Naggar et al., 2017; Givony, 2020). Se estima que el COCE tiene una prevalencia anual de más de 500.000 casos, con una incidencia global de 4.0 casos en 100000 habitantes por año, siendo más común en hombres que mujeres, con una tasa global de mortalidad de 2,7 muertes en 100 000 habitantes y una sobrevivida global entre el 36,1 y 62,5% en 5 años (Chi et al., 2015; El-Naggar et al., 2017; Givony, 2020). En cuanto al pronóstico, puede mejorar o empeorar en base a los factores de riesgo a los que el paciente está sometido; es favorable cuando el tumor primario es pequeño y no hay evidencia de afectación de los ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia, la tasa de supervivencia a 5 años en estadio temprano según el sistema de estadificación TNM puede alcanzar el 80% - 90%, mientras que para un estadio avanzado es del 40% (Givony, 2020).

Con relación a los factores de riesgo para COCE, el tabaco es uno de los principales factores a tomar en cuenta, ya que al contener 3 grupos de sustancias químicas como nitrosaminas, benzopirenos y aminas aromáticas, llegan a ser promotoras de cáncer, los fumadores tienen un riesgo 3 veces mayor de desarrollar un COCE en comparación con los no fumadores; además, el tabaquismo involuntario puede aumentar la probabilidad de desarrollar COCE en un 87% veces más a comparación a personas no expuestas al tabaco de ninguna forma (Givony, 2020). Adicionalmente, el alcohol también es considerado un factor de riesgo y puede actuar de forma sinérgica con el tabaco, pues, tiene efectos mutagénicos, incrementa la permeabilidad de la mucosa oral, causa atrofia epitelial, disminuye la capacidad del hígado para hacer frente a los productos químicos cancerígenos y generar un deterioro del sistema inmunológico, lo que en conjunto resulta en un mayor riesgo de infecciones y neoplasias (Givony, 2020). Otros factores menos comunes incluyen: el virus del papiloma humano (VPH 16 y 18) (asociado con el carcinoma escamoso de orofaringe), la radiación ultravioleta (asociada con el carcinoma escamoso de labio), la tendencia genética, el traumatismo mecánico crónico y otros virus como el de la hepatitis C y el de Epstein-Barr también han sido asociados (Givony, 2020). De manera interesante, la evidencia emergente sugiere que las anomalías del metabolismo de la glucosa y la diabetes también pueden influir en el desarrollo y modulación de la evolución del COCE (Mekala et al., 2020). La diabetes es una enfermedad crónica que se produce cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo no puede utilizar eficazmente la insulina producida (Velasco-Ortega et al., 2016). Diversos estudios revelan una notable asociación entre diabetes y tumores malignos de diferentes localizaciones, incluyendo: cánceres de hígado, páncreas, riñones, mama, vejiga, endometrio, pulmón y colorrectal (Duarte et al., 2016; Ramos-Garcia et al., 2021). El presente

artículo pretende discutir los resultados descritos en la literatura científica sobre la posible asociación entre la diabetes mellitus y el carcinoma oral de células escamosas.

## 2. Metodología

Para la elaboración de la presente revisión de la literatura se efectuó una búsqueda de artículos científicos en diferentes bases digitales, incluyendo: PubMed, MEDLINE, Springer, Latindex y Scielo. Se emplearon las siguientes palabras clave: Diabetes Mellitus; Carcinoma escamoso de cabeza y cuello; Carcinoma oral de células escamosas; Cáncer oral, Factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), IGF-1R; Metformina.

Se determinaron los criterios de inclusión: estudios en animales, estudios epidemiológicos y estudios celulares que involucren el Carcinoma Oral de Células Escamosas y la Diabetes Mellitus, documentos que comprendieron el periodo 2002 – 2021, estudios en inglés y español, informes y libros que brindaron información importante para el desarrollo de este artículo. Se excluyeron estudios que involucraron otros tipos de cánceres en boca y referidos a otros órganos. Finalmente se incluyó un total de 47 artículos, 1 informe y 2 libros en este trabajo. La información recabada se organizó en las siguientes secciones: Diabetes mellitus y asociación entre la diabetes mellitus y el carcinoma oral de células escamosas.

## 3. Resultados y Discusión

### *Diabetes mellitus*

La DM es un grupo de trastornos metabólicos clínicos y genéticos reconocidos por niveles altos de glucosa en sangre (Nazir et al., 2018). Convirtiéndose en un problema común de la población, la prevalencia mundial aumenta progresivamente (Ramos-Garcia et al., 2021). En 2015 se reportó una cantidad de 415 millones de pacientes con diabetes entre 20 y 79 años, además de, 5 millones de muertes relacionadas con la enfermedad y se estima que estas cifras globales aumentarán en los próximos años hasta alcanzar los 642 millones de personas afectadas con esta DM en 2040 (Ramos-Garcia et al., 2021).

Entre los tipos de DM que existen, podemos encontrar:

- DM tipo 1, que manifiesta una destrucción de las células B, llegando a producir una deficiente producción de insulina.
- DM tipo 2, en la que, a causa de un defecto secretor de insulina progresivo, genera resistencia a la insulina.
- DM gestacional, que se diagnostica en el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Tipos específicos de diabetes debido a otras causas incluyendo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística) y medicamentos o diabetes inducida por sustancias químicas (como en el tratamiento del VIH/SIDA o después de un trasplante de órganos (care, 2019).

### **Etiopatogenia de la *Diabetes mellitus* tipo 1**

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) anteriormente llamada insulino dependiente o de inicio juvenil, se produce por la destrucción autoinmune de las células B del páncreas (care, 2019). La autoinmunidad inicia una respuesta mediada principalmente por células T, pero también B, produciendo inflamación de los islotes beta; aquí, los autoanticuerpos, siendo los más conocidos el ICA, IAA, GADA y IA2, entre otros, actúan contra los antígenos de las células B pancreáticas, de esta manera se establece una fase preclínica, posterior al proceso inflamatorio crónico, en conjunto con la resistencia a la insulina se produce la suficiente destrucción de células B para desencadenar hiperglucemia (Hayes Dorado, 2014; Larry et al., 2018). El nivel de disminución de la función de células B pancreáticas varía entre pacientes; es importante indicar que no todos los pacientes con DM1 presentan un proceso autoinmunitario a pesar de manifestar deficiencia de insulina (Larry et al., 2018).



Estudios de autopsia sugieren que el grado de pérdida de masa de células B es variable al momento de la presentación de la enfermedad y oscila entre un 70 a 80% (Larry et al., 2018). Mientras más autoanticuerpos presenten los pacientes, más agresiva es la destrucción de los islotes y más precoz es la aparición de los síntomas (Conget, 2002; Ozougwu, Obimba, Belonwu, Unakalamba, & pathophysiology, 2013). La DM1 presenta una etiología multifactorial, por un lado la predisposición genética, en la que se asocia a polimorfismos de diversos genes como del complejo mayor de histocompatibilidad, el receptor 3 tipo Toll, y por otro lado, se ha mencionado que factores ambientales como la alimentación o la presencia de virus podrían relacionarse con su desarrollo, pero su rol aún no está totalmente esclarecido (Conget, 2002).

### **Etiopatogenia de la *Diabetes mellitus* tipo 2**

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o anteriormente conocida como no insulino dependiente o del adulto, es una enfermedad que se caracteriza por dos defectos patológicos: el deterioro de la secreción de insulina a través de una disfunción de la célula B pancreática y el deterioro de la acción de la insulina a través de la resistencia a esta (Conget, 2002; Ozougwu et al., 2013).

La DM2 se asocia a diferentes factores, siendo el primero, el genético, que, aún en la actualidad, no se ha logrado dilucidar por completo a los genes responsables, sin embargo, se ha podido demostrar la participación de diversos alelos en diferentes regiones cromosómicas (Farrill et al., 2017). Los principales genes se relacionan con la resistencia a la insulina (RI) y la secreción de insulina (SI); y entre estos podemos encontrar a los genes IRS-1, TNF $\alpha$ , PPARG, KNCJ11 y CAPN10 (Durruty et al., 2019; Farrill et al., 2017). La base hereditaria de la RI en la DM2 es extremadamente compleja y lo es aún más cuando se incluye el factor obesidad que tiene su propio componente poligénico (Durruty et al., 2019). Puesto que un 80% de los pacientes con DM2 son obesos al momento de ser diagnosticados, la obesidad se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de DM2 (Durruty et al., 2019). Adicionalmente, la literatura cita al envejecimiento, el estrés psicológico, la dieta alta en diversos componentes como la fructosa, una reducida actividad física y el consumo de tabaco y alcohol como factores de riesgo para DM2, entretanto, los mecanismos de su participación en la enfermedad no están totalmente esclarecidos (Durruty et al., 2019).

Durante el desarrollo de la enfermedad, la RI aparece, disminuyendo así la acción de esta hormona a nivel celular y en compensación aumenta la secreción de insulina (hiperinsulinemia) que en un principio mantendrá los niveles de glucemia normales (Durruty et al., 2019). En secuencia, se alteran las funciones secretoras de las células B, lo que reduce la producción de insulina y conlleva al aumento de los niveles de glucemia e intolerancia a la glucosa (Durruty et al., 2019). La hiperglucemia se establece de forma crónica, manteniendo el daño a las células B, al igual que la RI, los niveles de glucemia seguirán subiendo y finalmente la DM2 se manifestará clínicamente (Durruty et al., 2019). Interesantemente, se ha mencionado que la hiperinsulinemia por causa de la RI implica la activación del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1-R), que, a su vez, se comporta como un activador de las vías de señalización que regulan la proliferación, migración, apoptosis e invasión de células neoplásicas de diferentes tipos de cáncer (Durruty et al., 2019; Hua et al., 2020).

### **Asociación entre la DM y el COCE**

#### **Estudios clínicos observacionales**

Los desórdenes potencialmente malignos (DPM) son un grupo de alteraciones morfológicas de la mucosa oral con un potencial aumentado de transformación maligna en COCE, por lo que, diversas investigaciones analizaron su posible relación con la DM (Dikshit et al., 2006; Gong et al., 2015; Mozaffari et al., 2016; Otero Rey et al., 2019; Ujpal et al., 2004; Warnakulasuriya et al., 2007). Por ejemplo, un estudio transversal realizado en Hungría constató una frecuencia

significativamente mayor de DPM en pacientes con DM que en los individuos controles no diabéticos ( $P < 0,01$ ) (Ujpal et al., 2004). Similarmente, Dikshit et al, analizaron la relación entre el histórico de diabetes y los DPM por medio de un estudio de casos y controles en la India que contó con 927 pacientes con leucoplasia oral (LO), 170 con fibrosis submucosa oral (FSO) y 100 con eritroplasia en el grupo de casos; y 47.773 pacientes sin DPM como controles. De manera interesante, después de realizar el ajuste con relación a variables confusas como la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la educación y el IMC, los resultados indicaron que las mujeres con historia de diabetes tuvieron dos y tres veces más riesgo de desarrollo de LO y eritroplasia, respectivamente, en comparación a aquellas sin historia de diabetes (Dikshit et al., 2006).

Posteriormente, un metaanálisis de estudios observacionales confirmó una asociación positiva entre la DM2 y el riesgo de desarrollo de LO con heterogeneidad leve entre los estudios (SRR = 1,88, IC 95%= 1,29 – 2,72, I<sup>2</sup> = 38,3%, PI<sup>2</sup> = 0,182) (Gong et al., 2015). Adicionalmente, los metaanálisis de Otero et al. y Reza et al. verificaron que la prevalencia del liquen plano oral (LPO) es significativamente superior en pacientes con DM que, en controles sanos, siendo que, los odds ratios en los estudios variaron entre 1,45 (IC 95%= 1,013 - 2,477, heterogeneidad I<sup>2</sup>=0%,  $P=0,044$ ) y 1,58 (IC 95%=- 0,876 - 2,408, heterogeneidad I<sup>2</sup>=4,99%,  $P=0,394$ ), respectivamente (Otero Rey et al., 2019).

Con relación a la transformación maligna de la LO, Li et al estudiaron retrospectivamente su asociación con la hiperglucemia y constataron que los niveles de la glucosa en el plasma fueron significativamente superiores en pacientes con transformación maligna de LO, siendo que la hiperglucemia fue un factor de riesgo independiente para la malignización de la LO (AHR = 3,0,  $p < ,001$ ) (Li et al., 2020).

En lo que respecta al COCE y DM, la bibliografía presenta a través de varios estudios una posible asociación entre estas patologías (Ujpal et al., 2004; W. Wang et al., 2017). Entre ellos, los resultados del estudio transversal de Ujpal et al. revelaron que la diabetes y los valores elevados de glucosa en sangre fueron más frecuentemente observados en pacientes diagnosticados con COCE que en sujetos sanos, sin este tumor maligno (Ujpal et al., 2004). Datos semejantes fueron descritos por Wang et al., quienes, mediante un estudio retrospectivo, constataron que la prevalencia de DM en pacientes con COCE en lengua fue significativamente superior a aquella de la población China en general y además, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa, verificaron que los pacientes con COCE en lengua y DM exhibieron 1,38 mayor riesgo relativo de afectación a su sobrevivida global en 5 años que aquellos pacientes con el neoplasma maligno pero sin DM (W. Wang et al., 2017). De forma contrastante, otro estudio realizado en una población australiana no encontró diferencias significativas en las sobrevividas global y por cáncer entre pacientes afectados por carcinomas escamosos de cabeza y cuello con o sin DM (Foreman et al., 2017). Estas discrepancias en relación a la influencia de la DM en la sobrevivida pueden deberse a las diferencias entre las poblaciones estudiadas y a las localizaciones anatómicas analizadas, siendo que el estudio de Wang et al. ser restricto a lesiones de lengua puede presentar resultados influenciados por las características propias de la región, como por ejemplo el alto drenaje linfático. Por último, en un reciente meta-análisis la prevalencia de COCE en pacientes con DM fue de 0,25% (IC 95% = 0,15 - 0,39), lo que equivale a una tasa de 250 casos por cada 100000 pacientes con DM, siendo que también se determinó una mayor mortalidad en pacientes con COCE y DM que en aquellos no diabéticos (HR = 2,09 (Ramos-Garcia et al., 2021).

Biomarcadores de la DM también han sido estudiados en el contexto del COCE, es así que Brady et al. Analizaron los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y de sus proteínas de unión (IGFBPs 1, -2 y -3) en sujetos de investigación con o sin COCE (G Brady et al., 2007). Fueron obtenidos diferentes resultados dependiendo de la molécula analizada, específicamente, los valores promedio de IGFBP-1 y -2 fueron elevados en pacientes con COCE, mientras que, de forma intrigante los niveles de IGF-1 y IGFBP-3 fueron significativamente inferiores en pacientes con cáncer de boca que en los controles (G Brady et al., 2007). Por otro lado, la expresión inmunohistoquímica del receptor del factor de

crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R) fue observada en el 100% de muestras de carcinoma escamoso de boca y orofarínge analizadas por Perisanadis et al. (Perisanidis et al., 2013). lo que implica que, en el caso de ser un receptor funcionalmente activo, las células neoplásicas del COCE pueden ser estimuladas por el IGF-1 en la DM.

Diferente a los efectos negativos de la DM en el cáncer, el agente hipoglucémico denominado metformina ha demostrado inhibir la proliferación de células neoplásicas *in vitro* (Kato et al., 2012; Lee et al., 2019). En este contexto, el estudio de cohortes de Hu et al analizó el pronóstico de pacientes con COCE, con COCE y DM tratados con metformina; y con COCE y DM solamente (Hu et al., 2020). Los resultados revelaron que la DM afectaba negativamente el pronóstico de los pacientes con cáncer de boca, mientras que, la supervivencia libre de cáncer fue significativamente superior en los pacientes con COCE y DM que consumían metformina que en aquellos pacientes con las dos enfermedades pero que no usaban este fármaco (Hu et al., 2020).

### Estudios en modelos animales

La diabetes y el cáncer comparten un alarmante impacto negativo en la esperanza y calidad de vida, siendo que el aumento paralelo de sus incidencias ha estimulado a la comunidad científica a buscar una relación en términos de mecanismos fisiopatológicos en común (Cignarelli et al., 2018). Entretanto, más allá de los resultados de los estudios observacionales antes mencionados, la investigación de la posible relación entre la DM y el OSCC en humanos es altamente compleja, ya sea por los razonables motivos bioéticos que impiden la experimentación en humanos o por la dificultad metodológica, económica y larga duración que requieren los estudios de cohortes. Por estos motivos, los modelos experimentales en animales son una alternativa para el estudio en conjunto de estas enfermedades.

Entre estas investigaciones se destacan aquellas que han analizado la expresión inmunohistoquímica de diversas moléculas importantes para la carcinogénesis oral en animales sanos y diabéticos; obteniéndose resultados contrastantes dependiendo de la molécula y de la función celular estudiadas (Vairaktaris et al., 2007; Vairaktaris et al., 2007; Eleftherios Vairaktaris et al., 2008; Vairaktaris, Kalokerinos, et al., 2007; E Vairaktaris et al., 2008). Por ejemplo, en relación a moléculas que modulan la proliferación celular, la comparación entre animales diabéticos y sanos reveló una mayor expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico erbB2 y de la proteína N-ras en tejidos provenientes de animales diabéticos; tanto en mucosas orales normales, como con displasia epitelial y en OSCC bien diferenciado (Vairaktaris et al., 2007; Eleftherios Vairaktaris et al., 2008). Mientras que, los niveles de expresión de los receptores del factor de crecimiento fibroblástico, FGFR-2 y FGFR-3, no demostraron diferencias significativas en muestras de tejidos orales normales o malignos, de animales diabéticos y sanos (Vairaktaris et al., 2007). De manera interesante, otros resultados sugieren que la DM aumenta la acumulación de mutaciones en el gen p53, pues se ha verificado en ratones diabéticos que, en comparación a la mucosa oral normal, la inmunoexpresión de la proteína p53 mutante es significativamente superior en el epitelio hiperplásico, con displasia y de COCE moderadamente diferenciado (Vairaktaris et al., 2007).

En contraste, el análisis de la expresión de las proteínas Bax/Bcl-2, cuya proporción se correlaciona de forma inversa con la apoptosis, reveló que la proporción de expresión de Bax/Bcl-2 se mantuvo estable en las diferentes muestras de animales diabéticos, mientras que, se incrementó en muestras de COCE moderadamente diferenciado de animales normales sin diabetes; sugiriendo así, que la DM no afecta la vía de la apoptosis modulada por las moléculas Bax/Bcl-2 (E Vairaktaris et al., 2008). Entretanto, a pesar de que los estudios arriba descritos han revelado datos importantes sobre la expresión de diferentes moléculas, la significancia clínica aún requiere ser investigada en tejidos y células neoplásicas humanas en las que se analice su valor pronóstico y las posibles vías de señalización y funciones afectadas.



### La vía de la insulina y el IGF en el cáncer

La diabetes puede modular al desarrollo del cáncer mediante el daño oxidativo que da lugar a la acumulación de mutaciones en el ADN y por deficiencia inmunológica (Abhinav et al., 2020; Auluck, 2007). Además, el cáncer y la diabetes pueden vincularse mediante mecanismos moleculares como la hiperinsulinemia, hiperglucemia y la inflamación crónica (Abhinav et al., 2020).

El complejo de factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) se encuentra formado por el IGF-1 y el IGF-2, que se distribuyen en la circulación junto con diversas proteínas de unión (IGFBPs 1, -2 y -3) y ejercen su función activando a un receptor transmembranoso de tirosina quinasa, el IGF-1R (Brady et al., 2007). Específicamente con relación a la hiperinsulinemia y el cáncer, los altos niveles de insulina causan una menor síntesis hepática de las proteínas IGFBPs, lo que deriva en el aumento del IGF-1 libre en la circulación y la activación del IGF-1R, desencadenando entonces, una cascada de señalización a través de la vía de la proteína quinasa B (AKT), que actuará a nivel de genes diana, promoviendo así la supervivencia, invasión, proliferación celular y angiogénesis, también, la activación del IGF-1R regula las moléculas supresoras del ciclo celular (Figura 1) (Abhinav et al., 2020; Auluck, 2007; Garrett Brady et al., 2007; Cignarelli et al., 2018; F. Hua, Yu, & Hu, 2016). Adicional a la IGF-1 circulante, en el microambiente tumoral los fibroblastos también pueden secretar este factor de crecimiento y, por otro lado, la P-cadherina también puede tener una papel importante al potenciar la señalización dependiente de ligando de IGF-1R y EGFR, siendo que, es probable que los aumentos transitorios en los niveles de P-cadherina pueden ser un medio por el cual las células epiteliales orales displásicas y neoplásicas tempranas adquieren fenotipos agresivos adicionales (Ferreira Mendes et al., 2020; Lysne et al., 2014).

**Figura 1.** Desarrollo del Carcinoma Oral de Células Escamosas a través de la vía de la Insulina.

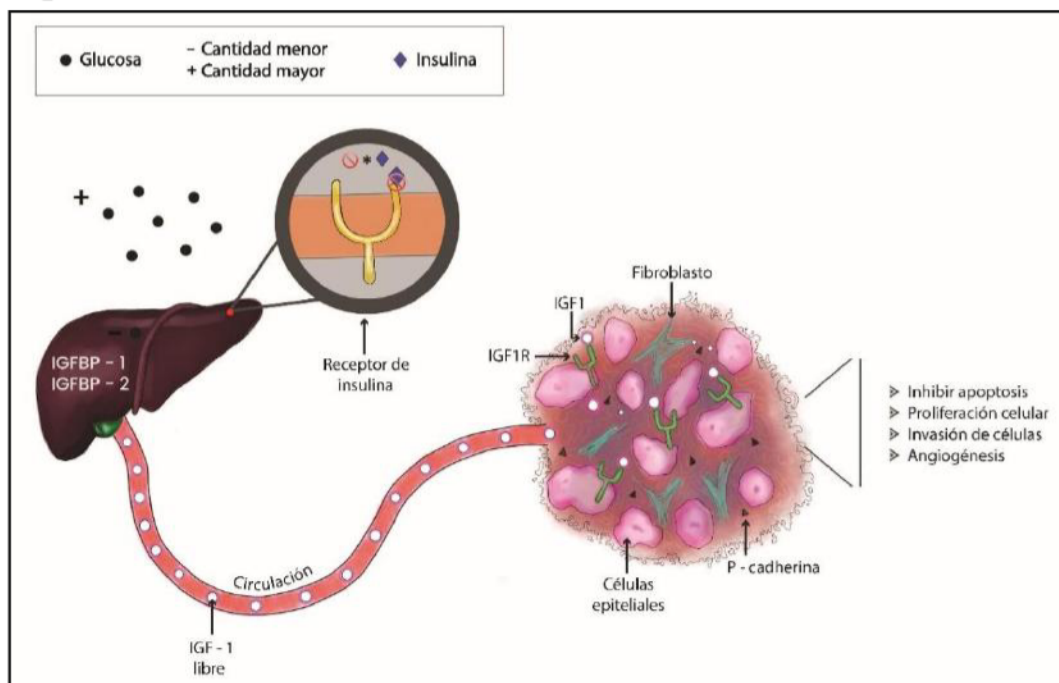


Figura 1. La resistencia a la insulina conlleva al aumento extracelular tanto de insulina como de glucosa, generando la hiperinsulinemia, que, a su vez, disminuye la producción de las IGFBP-1 y -2 en el hígado. El proceso continúa con el IGF-1 libre en la circulación, su unión a los receptores IGF-1R presentes en las células neoplásicas, la activación de vía de señalización AKT y en consecuencia la inhibición de la apoptosis y la promoción de la proliferación celular, de la migración e invasión celular y de la angiogénesis. Fuente: Autores.

Diferentes estudios han demostrado la expresión del IGF-1R en células y tejidos de cáncer de boca, de tal manera que los niveles de expresión en tejidos malignos son superiores a comparación de los del epitelio oral sano adyacente y de forma

interesante, se ha verificado que cuando este receptor es suprimido por acción del miRNA98 las células neoplásicas orales disminuyen su proliferación, migración y capacidad invasiva (Du et al., 2015; Jia et al., 2020; Lysne et al., 2014; Perisanidis et al., 2013; Yen et al., 2014; Zhang et al., 2017). Otro microRNA que podría ser un interesante alvo terapéutico es el miR-148a, se ha demostrado que su expresión suprime la proliferación, migración e invasión de las células malignas a través de la inhibición de la síntesis de IGF-1R en el COCE (Jia et al., 2020). También, se ha demostrado que la expresión del microRNA-375 es reducida en tejidos de COCE, siendo que su baja expresión fue correlacionada con una mayor incidencia de metástasis linfonodal y una peor sobrevida de los pacientes con COCE, mientras que, su sobre regulación inhibió el crecimiento celular, incrementó la apoptosis y aumentó la radiosensibilidad en células de COCE (Zhang et al., 2017). Similarmente, la sobreexpresión del miRNA-99a se correlaciona negativamente con el IGF-1R y marcadamente redujo la migración e invasión de líneas celulares de COCE (Yen et al., 2014).

Respecto a las IGFBPs, fue demostrado que la expresión de la IGFBP-3 aumenta la muerte de células de COCE inducida por radiación ionizante y además, reduce el crecimiento tumoral e incrementa las señales apoptóticas en modelos animales de COCE (S.-H. Wang et al., 2021). Adicionalmente, ha sido posible determinar la participación activa de la P-cadherina en el desarrollo de la carcinogénesis oral (Lysne et al., 2014). Tras la sobreexpresión de P-cadherina en células del COCE, se generó un aumento en la síntesis tanto de P-cadherina y de IGF-1R permitiendo reducir la dispersión celular y a su vez favoreciendo la formación de colonias (Lysne et al., 2014).

### **El efecto Warburg**

Uno de los rasgos distintivos del desarrollo de las células cancerosas es el aumento de la dependencia de la glucosa como combustible de la glucólisis aeróbica para la producción de metabolitos celulares necesarios para la generación de nueva biomasa y para facilitar la señalización de nutrientes (Cignarelli et al., 2018; Zhao, Wang, Yang, & Gaole, 2016). Otto Warburg a finales del siglo XX, demostró la existencia de glucólisis como la principal vía de producción de energía de las células tumorales (Duarte et al., 2016). Esta vía metabólica implica un gasto importante de energía; las células tumorales metabolizan hasta 200 veces más glucosa que los tejidos normales y el fenotipo de glucólisis está ampliamente distribuido en las células cancerosas; según Warburg, las mitocondrias pueden estar dañadas en las células tumorales; sin embargo, este mismo efecto se observa en células en fase de proliferación, ya que también controla los procesos apoptóticos (Duarte et al., 2016). Además, se ha demostrado que la dependencia de la glucólisis para la producción de energía es cada vez más marcada según el grado de anaplasia de las células (Duarte et al., 2016). La importancia de esta regulación de las vías metabólicas es que, facilita la incorporación de nutrientes esenciales para la proliferación celular en la biomasa (Zhao et al., 2016).

### **El papel de la Metformina**

Como mencionado anteriormente, la metformina es un medicamento hipoglucemiante, de hecho, es el medicamento terapéutico más utilizado en los pacientes con DM2 (F. Hua et al., 2016). Sistemáticamente, la metformina reduce los niveles circulantes de insulina e IGF-1, con lo que disminuye la señalización de los receptores de las quinasas (F. Hua et al., 2016). Los efectos anticancerígenos de la metformina pueden deberse a un mecanismo dependiente o independiente de la adenosina 5'-monofosfato (AMP) activada por la quinasa monofosfato de adenosina (AMPK), y cuya activación inhibe la síntesis de proteínas y la acción de la proteína mTOR (F. Hua et al., 2016). La metformina inhibe el complejo mitocondrial para interrumpir la respiración e inducir una disminución de la producción de ATP (F. Hua et al., 2016). A su vez, esta disminución provoca una reducción de la relación AMP/ATP, que estimula la activación de la AMPK (F. Hua et al., 2016). La AMPK inhibe el complejo 1 de la diana de la rapamicina (mTORC1) (F. Hua et al., 2016). mTOR es importante para el crecimiento



celular y su actividad está desregulada en varios procesos neoplásicos (F. Hua et al., 2016). La supresión de la vía mTORC1 disminuye la síntesis de proteínas y el crecimiento celular (F. Hua et al., 2016). La activación de AMPK y metformina también induce la apoptosis dependiente del gen p53 (Hu et al., 2020; F. Hua et al., 2016). En condiciones específicas, la metformina también puede suprimir la señalización de mTORC1 a través de mecanismos independientes de AMPK (F. Hua et al., 2016). De tal manera, la metformina puede estar actuando desde un punto de vista endocrino, disminuyendo la cantidad de ligando disponible en plasma, y desde un punto de vista molecular mediante la vía AMPK-LKB1 inhibe la cascada de mTOR relacionada con la síntesis proteica, biogénesis de ribosomas, transcripción y organización actínica (Bosch-Barrera et al., 2009).

#### 4. Conclusión

En conclusión, la DM, principalmente a través de la vía IFG-1/IGF-1R, puede modular la progresión del OSCC, por lo tanto, el control de la glucemia y la investigación de fármacos que interfieran en esta vía son posibles albos terapéuticos adyuvantes en el tratamiento del OSCC. Sin embargo, se recomienda que las investigaciones a futuro se enfoquen en evaluar más a profundidad las relaciones moleculares que relacionan a la DM y el OSCC.

#### Referencias

- Abhinav, R. P., Williams, J., Livingston, P., Anjana, R. M., & Mohan, V. (2020). Burden of diabetes and oral cancer in India. *J Diabetes Complications*, 34(11), 107670. [10.1016/j.jdiacomp.2020.107670](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107670)
- Auluck, A. (2007). Diabetes mellitus: an emerging risk factor for oral cancer? *J Can Dent Assoc*, 73(6), 501-503.
- Bosch-Barrera, J., Hernández, A., & Abella, L. E. (2009). La vía de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina, una nueva diana terapéutica en oncología. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32, 413-421.
- Brady, G., Crean, S. J., Naik, P., & Kapas, S. J. I. j. o. o. (2007). Upregulation of IGF-2 and IGF-1 receptor expression in oral cancer cell lines. *31(4)*, 875-881.
- Brady, G., O'Regan, E., Miller, I., Ogungbowale, A., Kapas, S., Crean, S. J. I. j. o. o., & surgery, m. (2007). Serum levels of insulin-like growth factors (IGFs) and their binding proteins (IGFBPs), -1, -2, -3, in oral cancer. *36(3)*, 259-262.
- care, A. D. A. J. D. (2019). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2019. *42(Supplement 1)*, S13-S28.
- Chi, A. C., Day, T. A., & Neville, B. W. (2015). Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA Cancer J Clin*, 65(5), 401-421. [10.3322/caac.21293](https://doi.org/10.3322/caac.21293)
- Cignarelli, A., Genchi, V. A., Caruso, I., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., Practice, c. (2018). Diabetes and cancer: pathophysiological fundamentals of a 'dangerous affair'. *143*, 378-388.
- Conget, I. J. R. e. d. c. (2002). Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *55(5)*, 528-535.
- Dikshit, R. P., Ramadas, K., Hashibe, M., Thomas, G., Somanathan, T., & Sankaranarayanan, R. J. I. j. o. c. (2006). Association between diabetes mellitus and pre-malignant oral diseases: A cross sectional study in Kerala, India. *118(2)*, 453-457.
- Du, Y., Li, Y., Lv, H., Zhou, S., Sun, Z., & Wang, M. (2015). miR-98 suppresses tumor cell growth and metastasis by targeting IGF1R in oral squamous cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(10), 12252-12259.
- Duarte, M., Romero, F., Espinosa, L., & Sánchez, R. J. M. I. d. M. (2016). diabetes y cáncer: ¿es real la asociación? , *32(3)*.
- Durruty, P., Sanzana, M., & Sanhueza, L. (2019). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. In *Type 2 Diabetes-From Pathophysiology to Modern Management*. IntechOpen.
- El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Rubin Grandis, J., Takata, T., Slootweg, P. J., & International Agency for Research on, C. (2017). *WHO classification of head and neck tumours*.
- Farrill, L. C. L. O., Fernández, L. A. O. F., & de Santelices Cuervo, A. M. J. A. M. d. C. (2017). Interacción genoma-ambiente en la génesis de la diabetes mellitus tipo 2. *11(4)*, 70-80.
- Ferreira Mendes, J. M., de Faro Valverde, L., Torres Andion Vidal, M., Paredes, B. D., Coelho, P., Allahdadi, K. J., & Rocha, C. A. G. (2020). Effects of IGF-1 on Proliferation, Angiogenesis, Tumor Stem Cell Populations and Activation of AKT and Hedgehog Pathways in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 21(18). [10.3390/ijms21186487](https://doi.org/10.3390/ijms21186487)

- Foreman, A., Lee, D. J., McMullen, C., de Almeida, J., Muhanna, N., Gama, R. R., & Goldstein, D. P. (2017). Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Survival in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 157(4), 657-663. 10.1177/0194599817726756
- Givony, S. J. M. m. M. s. K. V. L. s. m. t. c. (2020). Oral squamous cell carcinoma (OSCC) an overview. 8(13).
- Gong, Y., Wei, B., Yu, L., & Pan, W. (2015). Type 2 diabetes mellitus and risk of oral cancer and precancerous lesions: a meta-analysis of observational studies. *Oral Oncol*, 51(4), 332-340. 10.1016/j.oraloncology.2015.01.003
- Hayes Dorado, J. P. J. R. d. I. S. B. d. P. (2014). Diabetes mellitus en pediatria. 53(1), 54-59.
- Hu, X., Xiong, H., Chen, W., Huang, L., Mao, T., Yang, L., & Su, T. (2020). Metformin reduces the increased risk of oral squamous cell carcinoma recurrence in patients with type 2 diabetes mellitus: A cohort study with propensity score analyses. *Surg Oncol*, 35, 453-459. 10.1016/j.suronc.2020.09.023
- Hua, F., Yu, J. J., & Hu, Z. W. (2016). Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett*, 374(1), 54-61. 10.1016/j.canlet.2016.02.006
- Hua, H., Kong, Q., Yin, J., Zhang, J., & Jiang, Y. (2020). Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *J Hematol Oncol*, 13(1), 64. 10.1186/s13045-020-00904-3
- Jia, T., Ren, Y., Wang, F., Zhao, R., Qiao, B., Xing, L., . . . Guo, B. J. B. r. (2020). MiR-148a inhibits oral squamous cell carcinoma progression through ERK/MAPK pathway via targeting IGF-1R. 40(4).
- Kato, K., Gong, J., Iwama, H., Kitanaka, A., Tani, J., Miyoshi, H., . . . Masaki, T. (2012). The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther*, 11(3), 549-560. 10.1158/1535-7163.MCT-11-0594
- Larry, J., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., & Loscalzo, J. (2018). Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e McGraw-Hill Medical. In: McGraw-Hill Medical.
- Lee, J., Yesilkamal, A. E., Wynne, J. P., Frankenberger, C., Liu, J., Yan, J., . . . Rosner, M. R. (2019). Effective breast cancer combination therapy targeting BACH1 and mitochondrial metabolism. *Nature*, 568(7751), 254-258. 10.1038/s41586-019-1005-x
- Li, J., Liu, Y., Zhang, H., & Hua, H. J. O. d. (2020). Association between hyperglycemia and the malignant transformation of oral leukoplakia in China. 26(7), 1402-1413.
- Lysne, D., Johns, J., Walker, A., Ecker, R., Fowler, C., & Lawson, K. R. (2014). P-cadherin potentiates ligand-dependent EGFR and IGF-1R signaling in dysplastic and malignant oral keratinocytes. *Oncol Rep*, 32(6), 2541-2548. 10.3892/or.2014.3545
- Mekala, M. R., Bangi, B. B., N, J., Lebaka, R. R., Nadendla, L. K., & Ginjupally, U. (2020). Association of Diabetes with Oral Cancer- an Enigmatic Correlation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 21(3), 809-814. 10.31557/APJCP.2020.21.3.809
- Mozaffari, H. R., Sharifi, R., & Sadeghi, M. (2016). Prevalence of Oral Lichen Planus in Diabetes Mellitus: a Meta-Analysis Study. *Acta Inform Med*, 24(6), 390-393. 10.5455/aim.2016.24.390-393
- Nazir, M. A., AlGhamdi, L., AlKadi, M., AlBejani, N., AlRashoudi, L., & AlHussan, M. J. O. a. M. j. o. m. s. (2018). The burden of diabetes, its oral complications and their prevention and management. 6(8), 1545.
- Organization, W. H. (2020). Noncommunicable diseases: Progress monitor 2020.
- Otero Rey, E. M., Yanez-Busto, A., Rosa Henriques, I. F., Lopez-Lopez, J., & Blanco-Carrion, A. (2019). Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*, 25(5), 1253-1264. 10.1111/odi.12977
- Ozougwu, J., Obimba, K., Belonwu, C., Unakalamba, C. J. J. o. p., & pathophysiology. (2013). The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. 4(4), 46-57.
- Perisanidis, C., Wrba, F., Brandstetter, A., Kornek, G., Mitchell, D., Seemann, R., & Surgery, M. (2013). Impact of epidermal growth factor receptor, mesenchymal-epithelial transition factor, and insulin-like growth factor receptor 1 expression on survival of patients with oral and oropharyngeal cancer. 51(3), 234-240.
- Ramos-Garcia, P., Roca-Rodriguez, M. D. M., Aguilar-Diosdado, M., & Gonzalez-Moles, M. A. (2021). Diabetes mellitus and oral cancer/oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*, 27(3), 404-421. 10.1111/odi.13289
- Ujpal, M., Matos, O., Bibok, G., Somogyi, A., Szabo, G., & Suba, Z. (2004). Diabetes and oral tumors in Hungary: epidemiological correlations. *Diabetes Care*, 27(3), 770-774. 10.2337/diacare.27.3.770
- Vairaktaris, E., Goutzaris, L., Kalokerinos, G., Yannopoulos, A., Yapijakis, C., Vassiliou, S., & Lazaris, A. C. J. i. v. (2007). Diabetes increases both N-ras and ets-1 expression during rat oral oncogenesis resulting in enhanced cell proliferation and metastatic potential. 21(4), 615-621.
- Vairaktaris, E., Goutzaris, L., Nkenke, E., Spyridonidou, S., Vassiliou, S., Derka, S., & Strantzias, P. J. i. v. (2007). Diabetes does not influence oral oncogenesis through fibroblast growth factor receptors. 21(4), 623-628.
- Vairaktaris, E., Goutzaris, L., Vassiliou, S., Spyridonidou, S., Nkenke, E., & Papageorgiou, G (2008). Enhancement of erbB2 and erbB3 expression during oral oncogenesis in diabetic rats. 134(3), 337-344.
- Vairaktaris, E., Kalokerinos, G., Goutzaris, L., Spyridonidou, S., Vassiliou, S., Derka, S., & Lazaris, A. J. A. r. (2007). Diabetes alters expression of p53 and c-myc in different stages of oral oncogenesis. 27(3B), 1465-1473.

Vairaktaris, E., Kalokerinos, G., Goutzaris, L., Yapijakis, C., Derka, S., & Vassiliou, S. (2008). Diabetes enhances cell proliferation but not Bax/Bcl-2-mediated apoptosis during oral oncogenesis. *37*(1), 60-65.

Velasco-Ortega, E., Delgado-Ruiz, R. A., & Lopez-Lopez, J. (2016). Dentistry and Diabetes: The Influence of Diabetes in Oral Diseases and Dental Treatments. *J Diabetes Res*, *2016*, 6073190. [10.1155/2016/6073190](https://doi.org/10.1155/2016/6073190)

Wang, S.-H., Chen, Y.-L., Hsiao, J.-R., Tsai, F.-Y., Jiang, S. S., Lee, A. Y.-L., & Research, C. C. (2021). Insulin-like growth factor binding protein 3 promotes radiosensitivity of oral squamous cell carcinoma cells via positive feedback on NF- $\kappa$ B/IL-6/ROS signaling. *40*(1), 1-18.

Wang, W., He, Q., Yan, W., Sun, J., Chen, Z., Liu, Z., & Wang, A. (2017). High glucose enhances the metastatic potential of tongue squamous cell carcinoma via the PKM2 pathway. *Oncotarget*, *8*(67), 111770-111779. [10.18632/oncotarget.22907](https://doi.org/10.18632/oncotarget.22907)

Warnakulasuriya, S., Johnson, N. W., & van der Waal, I. (2007). Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, *36*(10), 575-580. [10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x)

Yen, Y.-C., Shiah, S.-G., Chu, H.-C., Hsu, Y.-M., Hsiao, J.-R., Chang, J.-Y., & Lu, Y.-C. J. M. c. (2014). Reciprocal regulation of microRNA-99a and insulin-like growth factor I receptor signaling in oral squamous cell carcinoma cells. *13*(1), 1-16.

Zhang, B., Li, Y., Hou, D., Shi, Q., Yang, S., Li, Q. J. C. P., & Biochemistry. (2017). MicroRNA-375 inhibits growth and enhances radiosensitivity in oral squamous cell carcinoma by targeting insulin like growth factor 1 receptor. *42*(5), 2105-2117.

Zhao, P., Wang, W., Yang, L., & Gaole, A. J. A. i. M. O. R. (2016). The expression and regulation of glucose transporters in tumor cells. *2*(6), 318-322.