

Algunos Aspectos de la Coexistencia de Diabetes Mellitus y Cáncer

Doctores Jaime Cortázar, Mario Gaitán Yanguas y Mario Sánchez Medina *

En la coexistencia de Diabetes Mellitus y Cáncer se halla considerable número de puntos de interés, en todos los niveles, desde el molecular y el mitocondrial hasta el psicosocial.

Por ejemplo, está aún por determinar si un tipo dado de sarcomas —probablemente los más pertinentes los fibrosarcomas—, son capaces de producir sustancias similares a la insulina en cuanto a efectos sobre glucosa-glicógeno-glucosa se refiere; o si simplemente producen subunidades de aminoácidos peptídicamente unidos, las cuales tendrían el carácter de precursoras de moléculas mayores con acción similar a la insulina; o si podrían almacenar o retener insulina de proveniencia pancreática, unida o no a proteínas del plasma, para luego liberarla en grandes cantidades. O más aún, si pueden tener lugar simultáneamente dos de los mecanismos mencionados, o todos tres. Las publicaciones respecto a este tema son numerosas (1-31) y de todos conocidos, abarcando más de 35 años. La metodología de los diversos autores varía amplísimamente (32-45), en forma tal que es difícil excluir la variación misma como causa especialmente importante de la disparidad de los resultados presentados.

Tampoco está esclarecido totalmente si algunas neoplasias malignas llegan a requerir tal cantidad de glucosa en sus procesos metabólicos como para alterar la homeostasis gluco-lípida de todo el organismo, o quizás el gran conjunto gluco-lipo-proteico. Grandes masas neoplásicas malignas, con peso hasta del 1/7 del total de un organismo, seguramente deben interferir en la disponibilidad de glucosa y glicógeno (46-49). Pero este hecho no está presente en todos los casos, aún circunscribiendo la observación a solo un tipo de neoplasia maligna. Y, lo que tampoco es raro, se han descrito grandes masas neoplásicas benignas, con metabolismo celular normal en cuanto a consumo de energía se refiere, en pacientes que han presentado repetidos y comprobados episodios de hipoglicemia, episodios que han desaparecido al extirpar las masas (50,51). En este último grupo se han inculcado el volumen y la topografía tumorales como factor de alteración sobre los aportes sanguíneos hepático y pancreático.

Sirvan los tres ejemplos generales anteriores, a) insulino-génesis o pseudoinsulinogénesis extrapancreática en tejido neo-

(*) Miembros de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

plásico maligno; b) depleción glúcida por hipermetabolismo del mismo tipo de tejido; y c) alteraciones en el aporte sanguíneo por interferencia tumoral sobre los vasos mismos o sobre los sistemas reguladores del calibre de éstos, para recordar lo numeroso de las observaciones y lo poco concordante de los considerados traídos a cuenta al tratar de establecer mecanismo fisiopatológico, probadamente ciertos.

Dando un gran salto, desde los parámetros de síntesis mitocondrial hasta condiciones psicosociales de un paciente afectado por dos noxas en forma simultánea pero muy probablemente independiente, en repetidas ocasiones puede observarse lo variable en la forma como un médico contempla, por ejemplo, un caso de severidad media de Diabetes Mellitus, cuando coexiste con cáncer y cuando no coexiste con cáncer. Es necesario reconocer que persiste aún un notorio pesimismo médico en relación al cáncer, sin ser excepciones a ello los centros especializados. Que se manifieste por actitudes casi antagónicas como terapia super-radical quirúrgica en un extremo y simples analgésicos convencionales en el otro, no quiere decir que no exista pesimismo. Las consecuencias de la super-terapia sobre partes más o menos amplias de un organismo, distintas a la constituida por la neoplasia maligna misma, son con frecuencia sabidamente letales, como eventualmente podrá ser letal el progreso del cáncer.

Con la base anterior es fácil comprender por qué es menospreciada casi toda otra noxa que coexista con cáncer. Mas aún: por qué es, en no pocas ocasiones, simplemente ignorada. Se cree por parte

de muchos, y por cierto erradamente, que el cáncer debe recibir prioridad sistemática en todo problema terapéutico en que coexista con una o con varias enfermedades no cancerosas. Por ello, y ya concretamente en relación a Diabetes Mellitus, la noxa no neoplásica maligna puede conducir a la muerte tan rápida y ciertamente como el cáncer mismo. Esto no es de observación excepcional en un Instituto de Cancerología; la anomalía lógica que conlleva tal hecho ha llegado hasta ocasionar reuniones científicas especiales, con miras a su modificación.

Así pues, la coexistencia de Diabetes Mellitus y Cáncer no solamente produce fenómenos fisiopatológicos complejos y ciertamente importantes, sino que falsea la metodología sobre la cual en general se basa la práctica asistencial médica pertinente. Es consecuencia obvia de lo anterior el desear aclarar, en forma sistemática y científica, los puntos claves de los peculiares hechos en consideración. Esta ha sido la génesis de un plan para estudio prospectivo en pacientes de dos Instituciones complementarias en Cáncer y en Diabetes Mellitus: la Asociación Colombiana de Diabetes y el Instituto Nacional de Cancerología.

Otras ideas aumentan la importancia del plan. Diabetólogos expertos saben, de hecho, que en general sus pacientes serán más fácilmente compensables cuando en el curso de su enfermedad aparece algún tipo de cáncer. ¿Por qué? Por los cuidados médicos especiales que comienza a recibir? ¿Por la hospitalización? ¿Por algún tipo de verdadero sinergismo ocasional en los dos grupos de medidas terapéuticas? ¿Por variaciones básicas en la homeostasis orgánica general? ¿Por necr-

génesis de proteínas que tengan una, varias o todas las acciones de la insulina? ¿Por alteración celular general real, física, que varíe la respuesta a la insulina o a eventualmente complejos insulínicos?

En el caso de la coexistencia de Diabetes Mellitus y Cáncer, el hecho de que las dos enfermedades sean fundamentalmente de evolución crónica permite incorporar dentro de un estudio prospectivo parte de las observaciones retrospectivas, cuando éstas son susceptibles a re-

visión complementaria. Es decir, grupos de pacientes ya atendidos pueden ser re-investigados e incluidos dentro de estudios futuros con planeación previa. De aquí que la incidencia de Diabetes Mellitus en el Instituto Nacional de Cancerología, y la de Cáncer en la Asociación Colombiana de Diabetes, tengan definido interés.

Los datos siguientes corresponden a un lapso algo mayor de 12 años, junio de 1954 a octubre de 1966:

Instituto Nacional de Cancerología:	M.	F.		
Consulta de Admisión	14794	36800	51594	
Consulta de Endocrinología	676	2782	3458	(6.7%)
Diabetes Mellitus	29	146	175	(0.3%)
Diabetes Mellitus y Cáncer	12	66	78	(0.15%)
Asociación Colombiana de Diabetes:	M.	F.		
Consulta de Admisión	635	1849	2484	
Diabetes Mellitus y Cáncer	2	12	14	(0.6%)

Los pacientes que acuden a cada una de las dos Instituciones son preseleccionados, en el sentido de que al Instituto básicamente son enviados por sospecha o certeza de neoplasia maligna, y a la Asociación lo son por sospecha o certeza de Diabetes Mellitus. No obstante lo anterior, en cifras globales solamente de 35 a 45% de los pacientes matriculados en el Instituto tienen cáncer, mientras que

la totalidad de los inscritos en la Asociación tienen Diabetes Mellitus.

Por el hecho anterior no es de extrañar que casi la mitad de los pacientes diabéticos atendidos en el Instituto sufran simultáneamente algún proceso neoplásico maligno: 78 de 175 = 44.6%.

La discriminación por sexo y edad de los casos de coexistencia de Diabetes Mellitus y Cáncer, en el Instituto Nacional de Cancerología, es la siguiente:

Edad (años)	Masculino	Femenino	Todos
20 a 29.9	—	1	1
30 a 39.9	—	2	2
40 a 49.9	1	9	10
50 a 59.9	5	22	27
60 a 69.9	4	25	29
70 a 79.9	2	5	7
80 y más	—	2	2
Todas las edades	12	66	78

Los datos similares en la Asociación Colombiana de Diabetes, son:

Edad (años)	Masculino	Femenino	Todos
50 a 59.9	—	2	2
60 a 69.9	1	5	6
70 a 79.9	1	3	4
80 y más	—	2	2
Todas las edades	2	12	14

Puede expresarse en forma conjunta la incidencia de casos de coexistencia de Diabetes Mellitus y Cáncer en las dos Instituciones, como 0.17%, ya que las cifras para cada una de ellas, 0.15% para el Instituto y 0.6% para la Asociación, no difieren en forma estadísticamente significativa (P mayor 0.65 menor 0.70).

Curiosamente, y comentándolo al margen, tampoco difieren significativamente (P mayor 0.65 menor 0.75) las incidencias de Diabetes Mellitus en general en el Instituto Nacional de Cancerología y la de Cáncer en la Asociación Colombiana de Diabetes.

Las subdivisiones por edad, con discriminación del tipo de neoplasia maligna, fue la siguiente para los 14 hombres estudiados:

DECADAS

Organo o tejido	3ª 4ª 5ª 6ª 7ª 8ª 9ª							Todas	Tipo histológico
Piel					2			2	Carcinoma basocelular
"						1		1	Melanoma maligno
S. Linfopoyético				1				1	Hodgkin
" "						1		1	Leucemia linfoide
Seno maxilar				1				1	Carcinoma escamocelular
Lengua					1			1	Carcinoma escamocelular
Hígado					1			1	Carcinoma
Páncreas				1				1	Adenocarcinoma
Páncreas						1		1	Carcinoma
Gl. tiroides					1			1	Adenocarcinoma
" "					1			1	Carcinoma
Vejiga			1					1	Adenocarcinoma
Pene					1			1	Carcinoma escamocelular
Todos:				1	5	5	3	14	

Los datos análogos, en 78 mujeres estudiadas, fueron los siguientes:

Organo o tejido	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª	9ª	Todas	Tipo histológico
Piel				6	2			8	Carcinoma basocelular
"					1			1	Melanoma maligno
Gl. mamaria			2	2	12			17	Adenocarcinoma
S. linfopoyético							1	1	Carcinoma metastásico
Pulmón					1				Adenocarcinoma
"					2		1	3	Garcinoma broncogénico
Boca; piso						1		1	Carcinoma escamocelular
Esófago				1				1	Carcinoma escamocelular
Estómago				1				1	Carcinoma
Páncreas						1		1	Adenocarcinoma
Recto					2	1	1	4	Adenocarcinoma
Ano				1				1	Carcinoma escamocelular
Gl. tiroides			1	1				2	Adenocarcinoma
" "		1		1				2	Carcinoma
Vejiga					1			1	Carcinoma escamocelular
Muslo	1							1	Liposarcoma
Ovario				2	1			3	Adenocarcinoma
Endometrio				1	2	1		4	Adenocarcinoma
Cuello uterino		1	6	7	6	4	1	25	Carcinoma escamocelular
Todos:	1	2	9	23	30	8	4	77	

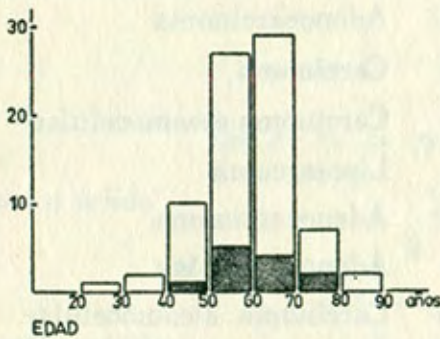
DIABETICOS CON CANCER

JUN. 1954 - OCT. 1966



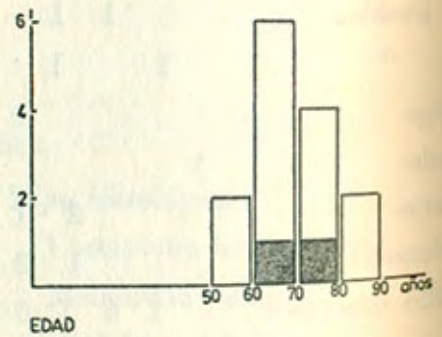
INST. NAL. CANCEROL.
(en 51594 pacientes)

ASC. COLOMB. DIABETES
(en 2484 pacientes)



0.15%

$P: >0.65$
 <0.70



0.6%

BIBLIOGRAFIA

1. DOEGE, K.: "Fibro-sarcoma of mediastinum". *Ann. Surg.* 92:955, 1930.
2. STECKL, H. P. G.: "Postmortem hepatic glycogenolysis in hyperinsulinism and glycogen disease". *J. Clin. Invest.* 18:723, 1939.
3. ARKLESS, H. A.: "Coincidence of rhabdomyofibroma of diaphragm, idiopathic hypoglycemia and retroperitoneal sarcoma". *Med. Bull. Vet. Adm.* 19:225, 1942.
4. HINES, R. E.: "Hypoglycemia apparently due to retroperitoneal sarcoma". *Med. Bull. Vet. Adm.* 20:102, 1943.
5. ROSENFELD, D. E.: "Peritoneal pseudomyxoma: report of four unusual cases". *Arch. Path.* 48:255, 1949.
6. SKILLERN, P. G. Jr; McCORMACK, L. J.; HEWLETT, J. S. and CRILE, G. Jr.: "Hyperinsulinism due to islet-cell tumor simulating sarcoma: report of 2 cases of large tumors composed of round and spindle cells associated with hypoglycemia". *Diabetes* 3:133, 1954.
7. HOLTEN, C.: "Hypoglycemia inducing-tumor resembling spindle-cell sarcoma". *Acta Med. Scandinav.* 157:97, 1957.
8. SCHOLTZ, D. A.; WOOLNER, L. B. and PRIESTLY, J. T.: "Spontaneous hypoglycemia associated with fibrogenic tumor: report of two cases". *Ann. Int. Med.* 46:796, 1957.
9. AUGUST, J. T. and HIATT, H. H.: "Severe hypoglycemia secondary to a non pancreatic fibrosarcoma with insulin activity". *New Eng. J. Med.* 258: 17, 1958.
10. ANDREEW, D.; GARANOW, I. and KRESTINOW, G.: "Hypoglycemia in intrathoracic fibroma". *Endokrinologie* 38:167, 1959.
11. BOSS, H. H.: "Spontane hypoglykämie als Folge eines nicht-insulinproduzierenden Tumors der Nebennierenregion". *Schweiz. Ztschr. f. allg. Path.* 22:232, 1959.
12. ROSSMAN, E. M.: "Mediastinal neurofibrosarcoma causing hypoglycemia". *Arch. Int. Med.* 104: 640, 1959.
13. GOLD, G. L. and SCHNIDER, B. I.: "Some unusual syndromes associated with neoplastic disease". *Ann. Int. Med.* 51:890, 1959.
14. SELLMAN, J. C.; PERKOFF, G. T.; NULL, KIMMEL J. R. and TYLER, F. H.: "Hypoglycemia associated with massive intra-abdominal mesothelial-cell sarcoma". *New Eng. J. Med.* 260: 847, 1959.
15. MILLER, D. R.; BOLNGER, R. E.; JANIGAN, D.; CROCKETT, J. E. and FREISEN, S. R.: "Hypoglycemia due to nonpancreatic mesodermal tumors: report of two cases". *Ann. Surg.* 150:684, 1959.
16. KLEIN, H. and KLEIN, S. P.: "Spontaneous hypoglycemia associated with massive hepatoma: review of current concepts and report of case". *A. M. A. Arch. Int. Med.* 103:273, 1959.
17. VOLK, B. W.: "Spontaneous hypoglycemia with abdominal spindle-cell sarcoma". *Geriatrics* 15:473, 1960.
18. PEDERSEN, J.; LUNG, F. and RONGSTED, J.: "Hypoglycemia in presence of massive fibrosarcoma (mesenchymoma)". *Acta endocrinol.* 34:148, 1960.
19. BOUSVAROS, G. A.: "Hypoglycemia in metastatic fibrosarcoma of liver". *Brit. Med. J.*: 1:836, 1960.
20. DUNCAN, C. G. and SCHLESS, G. L.: "Massive retroperitoneal fibrosarcoma, spontaneous hypoglycemia and generalized splachnomegaly: report of case". *Metabolism* 10:200, 1961.
21. SCHONFELD, A.; BABBOTT, D. and GUNDERSEN, K.: "Hypoglycemia and polycythemia associated with primary hepatoma". *New Eng. J. Med.* 265: 231, 1961.
22. HAYES, D.M.; SPURR, C. L.; FELTS, J. H. and MILLER, E. C. Jr: "Von Recklinghausen's disease with massive intra-abdominal tumor and spontaneous hypoglycemia; metabolic studies before and after perfusion of abdominal cavity with nitrogen mustard". *Metab. Clin. & Exper.* 10:183, 1961.

23. LOWBEER, L.: "Hypoglycemia-producing extrapancreatic neoplasms: review". *Am. J. Clin. Path.* 35: 233, 1961.
24. WHITNEY, J. E. and HELLER, B. I.: "Increase insulin-like activity of serum in patient with spontaneous hypoglycemia associated with retroperitoneal fibrosarcoma". *Am. J. Med.* 30: 633, 1961.
25. WHITNEY, J. E. and MASSEY, C. G.: "Apparent insulin activity in a fibrosarcoma associated with spontaneous hypoglycemia". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 21: 541, 1961.
26. OLEESKY, S.; BAILEY, I.; SAMOLS, E. and BILKUS, D.: "Fibrosarcoma with hypoglycemia and high serum-insulin level". *Lancet* 2: 378, 1962.
27. TRANQUADA, R. E.; BENDER, A. B. and BIEGELMAN, P. M.: "Hypoglycemia associated with carcinoma of the cecum and syndrome of testicular feminization". *New Eng. J. Med.* 266: 1302, 1962.
28. FILED, J. B.; KEEN, H.; JOHNSON, P. and HERRING, B.: "Insulin-like activity of nonpancreatic tumors associated with hypoglycemia". *J. Clin. Endocrinol. & Metab.* 23: 1229, 1963.
29. HEISKALA, H. and GYLLING, M.: "Hypoglycemia associated with sarcoma". *Ann. Med. Int. Fenniae* 52: 147, 1963.
30. BOSHELL, R. R.; KIRSCHENFELD, J. J. and SOTERES, P. S.: "Extrapancreatic insulin-secreting tumor". *New Eng. J. Med.* 270: 338, 1964.
31. LOUTFI, A. H.; MEHREZ, I.; SHADBENDER, S. and ABDINE, F. H.: "Hypoglycemia with Wilm's tumor". *Arch. Dis. Childhood* 39: 194, 1964.
32. VALLENCE-OWEN, J. and HURLOCK, B.: "Estimation of plasma-insulin by rat diaphragm method". *Lancet* 1: 68, 1954.
33. MARTIN, D. B., RENOLD, A. E. and DAGENAIS, Y. M.: "An assay for insulin-like activity using rat adipose tissue". *Lancet* 2: 76, 1958.
34. YALOW, R. S. and BERSON, S. A.: "Immunoassay of endogenous plasma insulin in man". *J. Clin. Invest.* 39: 1157, 1960.
35. RENOLD, A. E.; MARTIN, D. R.; DAGENAIS, Y. M.; STEINKE, J.; NICKERSON, R. J. and SHEPS, M. C.: "Measurement of small quantities of insulin-like activity using rat adipose tissue. I. A. proposed procedure" *J. Clin. Invest.* 39: 1487, 1960.
36. ARQUILLA, E. R.; RODARI, T. i CROSIGNANI, P. G.: "Determinazione immunologica dell' insulina plasmatica. Aspetti metodologici". *Arch. Sci. Med.* 100: 471, 1960.
37. ANTONIADES, H. N.; BEIGELMAN, P. M.; TRANQUADA, R. B. and GUNDERSEN, K.: "Studies on state of insulin in blood: "free" insulin and insulin complexes in human sera and their in vitro biological properties". *Endocrinology* 69: 46, 1961.
38. BEIGELMAN, P.M.: "Human serum insulin-like activity as determined by rat adipose tissue bio-assay method". *Diabetes* 10: 130, 1961.
39. ANTONIADES, H. and GUNDERSEN, K.: "Studies on the state of insulin in blood: materials and methods for the stimulation of "free" and "bound" insulin-like activity in serum. *Endocrinology* 70: 95, 1962.
40. SALANS, L. and REAVEN, G.: "Plasma insulin-like activity (ILA) in diabetes mellitus". *Clin. Res. Proc.* 12: 280, 1964.
41. SAMOLS, E. and BILKUS, D. A.: "A comparison of insulin immunoassays". *proc. Soc. Exp. Biol.* 115: 79, 1964.
42. POWER, L.; REYES-LEAL, B. and CONN, J. W.: "Serum insulin-like activity in genetic and experimental diabetes mellitus". *Metabolism* 13: 1297, 1964.
43. UNGER, R. H.; LOCHNER, J. and EISENTRAUT, A. M.: "Identification of two hormones in a bronchogenic metastasis". *Clin. Res. Proc.* 12: 288, 1965.
44. PRUITT, K. M.; BOSHELL, B. R. and KRESBERG, R. A.: "Insulin like activity. What is it?". *Clin. Res. Proc.* 13: 73, 1965.
45. ANTONIADES, H.: "Bound' insulin and tissue resistance to insulin". *Lancet* 2: 159, 1965.
46. WARBURG, O.: "The metabolism of tumors". Contable Ed., London, 1930.

47. LE PAGE, G.A.; "Phosphorylated intermediates in tumor glycolysis. Analysis of tumors". *Cancec. Res.* 8: 193, 1948.
 48. OLSON, R. E.: "Symposium: intermediary carbohydrate metabolism in tumor tissue: oxidation of C-14-labeled carbohydrate intermediates in tumor and normal tissue". *Cancec. Res.* 11: 571, 1951.
 49. SCHUURMANS, R.: "Glucose metabolism by malignant tumors". *Geneesk. Gids.* 39: 34, 1961.
 50. ROSENFELD, D. E.: *Op. Cit.* 5.
 51. SILVIS, R. S. and SIMON, D. S.: "Marked hypoglycemia associated with non-pancreatic tumors". *New Eng. J. Med.* 254: 14, 1956.
-

- 19-A DEROT, M.; GOURY-LAFONT, M.; RATHERY, M. et ROUDIER, R.; "2 Cases of malignant tumors of the liver revealed by clinical manifestations of hypoglycemia". *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 76: 864 1960.
- 19-B MEYER-HOFMANN, G.; SCHWARZKOPF, H. und HARTMAN, H.; "Spontaneous hypoglycemia with extrapancreatic tumors". *Deutsch. Med. Wschr.* 85: 2106, 1960.
- 25-A SACHSSE, B.; "Endogenous hypoglycemia as a result of extrapancreatic tumors". *Med. Klin.* 56: 714, 1961.
- 25-B FAST, B. B.; "Hypoglycemia associated with massive intra-abdominal mesenchymal tumor". *Winnipeg Clin. Quart.* 15: 104, 1962.
- 27-B LEGER, L.; SORS, C.; DUBOST, C.; MAGDELAINE M.; LEJEUNE, J. ROSEAU, E. et LEMAIGRE, G.; "The hypoglycemias of extrapancreatic mesenchymal tumors". *Presse. Med.* 71: 219, 1963.