



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

# IJDR

*International Journal of Development Research*  
Vol. 10, Issue, 04, pp. 35139-35141, April, 2020



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

## DIABETES MELLITUS E O CÂNCER DE MAMA: UMA BREVE REVISÃO

<sup>1</sup>Renato van Wilpe Bach, <sup>2</sup>Louise Bach Kmetiuk, <sup>1</sup>Aryadyne Bueno Rocha Szesz, <sup>1</sup>João Henrique Maffisoni Roceto, <sup>1</sup>Leandro Cavalcante Lipinski and <sup>3</sup>Giovani Marino Fávero

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR, 84030-900, Brasil

<sup>2</sup>Programa de Pós Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 81531-900, Brasil

<sup>3</sup>Departamento de Biologia Geral, Universidade Estadual de Ponta Grossa, PR, 84030-900, Brasil

### ARTICLE INFO

#### Article History:

Received 08<sup>th</sup> January, 2020

Received in revised form

11<sup>th</sup> February, 2020

Accepted 20<sup>th</sup> March, 2020

Published online 29<sup>th</sup> April, 2020

#### Key Words:

Câncer de mama, Diabetes Mellitus tipo 2, Fatores de risco.

\*Corresponding author: Renato van Wilpe Bach,

### ABSTRACT

Há evidências de que o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tem sido fator de risco para vários tipos de câncer, como o de mama no pós-menopausa. Nesse sentido, o objetivo desta breve revisão será fornecer o estado de arte dos fatores de risco e da ocorrência associada de DM2 e câncer de mama em mulheres no pós-menopausa. No geral, estudos observacionais, caso-controle, revisões e metanálises apontaram que pacientes com DM2 no pós-menopausa apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento da doença, com tumores mais avançados ao diagnóstico, maior mortalidade/menor sobrevida, pior qualidade de vida no pós-tratamento e desfechos clínicos. Apesar dos estudos já realizados, algumas perguntas sobre o período de latência de exposição ao DM2 até o estabelecimento do risco aumentado para o câncer de mama, e até que ponto os efeitos percebidos derivam do DM2 ou são modulados pela medicação antidiabética, incluindo a insulina, permanecem sem respostas. Dessa forma, além dos estudos epidemiológicos, futuros estudos *in vitro* e *in vivo* parecem ser necessários para melhor compreensão da ocorrência concomitante de DM2 e câncer de mama pós-menopausa.

Copyright © 2020, Renato van Wilpe Bach et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Renato van Wilpe Bach, Louise Bach Kmetiuk, Aryadyne Bueno Rocha Szesz. "Diabetes mellitus e o câncer de mama: uma breve revisão", *International Journal of Development Research*, 10, (04), 35139-35141.

### INTRODUCTION

O Diabetes mellitus e o câncer são causas comuns de morbidade e mortalidade a nível mundial (Bao *et al.*, 2015). O Diabetes Mellitus tem sido a doença metabólica crônica mais comum entre os seres humanos (Goodarz *et al.*, 2011), apresentando alta prevalência e incidência especialmente em populações de países industrializados (Campos Gómez *et al.* 2014; Bronsveld *et al.* 2017; García-Esquinas *et al.* 2016; Vargas-Hernández *et al.* 2013). O Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) atingindo cerca de 6.5% da população adulta (Campos-Gómez *et al.*, 2014), e tem sido associado a complicações agudas e crônicas de alta morbimortalidade (Bronsveld *et al.* 2017; García-Esquinas *et al.* 2016), como também ao desenvolvimento de vários tipos de câncer (Campos Gómez *et al.* 2014; Seshasai *et al.*, 2011; Xiangdong *et al.* 2012). Há evidências de que o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tem sido fator de risco para vários tipos de câncer (Campos-Gómez *et al.*, 2014; Renehan *et al.*, 2010; Xiangdong *et al.*, 2012), como

de pâncreas, fígado, estômago, cólon, reto, próstata, rins, bexiga, endométrio, além do câncer de mama pós-menopausa (Larsson *et al.*, 2007; Lipscombe *et al.* 2013; Noto *et al.*, 2011; Renehan *et al.*, 2010; Seshasai *et al.*, 2011; Xiangdong *et al.*, 2012; Xue *et al.*, 2007). Nesse sentido, o objetivo desta breve revisão será fornecer o estado de arte da ocorrência associada DM2 e câncer de mama pós menopausa. Estudos prévios mostram que a mama é o sítio de câncer mais prevalente entre as mulheres (Boyle *et al.*, 2012; Campos Gómez *et al.*, 2014; García-Esquinas *et al.*, 2016; Vargas-Hernández *et al.*, 2013), e responsável por maiores taxas de mortalidade entre elas, na maioria dos países estudados (Agresti *et al.*, 2016; Bao *et al.*, 2015; García-Esquinas *et al.*, 2016; Vargas-Hernández *et al.*, 2013). O risco de uma mulher desenvolver câncer de mama ao longo da vida chega a 9,7% (Bronsveld *et al.*, 2017), com incremento no número de casos que chega à 5% ao ano em países em desenvolvimento (Campos Gómez *et al.*, 2010). O câncer de mama é uma doença heterogênea e multifatorial (Agresti *et al.*, 2016; Vargas-Hernández *et al.*, 2013), que envolve componentes genéticos, sociodemográficos,

reprodutivos (exposição prolongada a estrógenos) (García-Esquinas *et al.*, 2016; Guerra *et al.*, 2005), relacionados ao estilo e vida e à história pessoal de câncer (Agresti *et al.*, 2016; Bordeleau *et al.*, 2011; Campos Gómez *et al.*, 2014; Guerra *et al.*, 2005). Apesar da correlação entre câncer de mama humano e obesidade (Bronsveld *et al.*, 2017; Bordeleau *et al.*, 2011; Guerra *et al.*, 2005; Pisani *et al.*, 2008; Vargas-Hernández *et al.*, 2013; Uzunlulu *et al.*, 2016), bem como a síndrome metabólica (Agresti *et al.*, 2016; Bayraktar *et al.*, 2012; Bordeleau *et al.*, 2011; Sieri *et al.*, 2011; Pisani *et al.*, 2008; Xue *et al.*, 2007) ter sido demonstrada previamente, diferentes estudos prospectivos que tentaram correlacionar câncer de mama e níveis pré-diagnóstico de hiperglicemia foram inconclusivos (Agresti *et al.*, 2016; Bayraktar *et al.*, 2012; Bordeleau *et al.*, 2011; Boyle *et al.*, 2012; Jarvandi *et al.*, 2016; Pisani *et al.*, 2008; Vargas-Hernández *et al.*, 2013; Sieri *et al.*, 2011; Xue *et al.*, 2007).

O entendimento dos fatores de risco para o câncer de mama necessita da distinção de suas apresentações clínicas mais comuns: os que possuem marcadores hormonais (ER, estrogênio, PR, progesterona) em sua superfície celular, correspondentes a 70% do total; e os tumores triplamente negativos (TTN), que configuram o restante (Foygel *et al.*, 2015; Uzunlulu *et al.*, 2016). Esta proporção não é afetada se considerarmos somente mulheres diabéticas (Bronsveld *et al.*, 2017), porém mulheres pré-menopausa com DM2 tendem a desenvolver tumores que não expressam receptores hormonais (triplo-negativos) (Grimaldi-Bensouda *et al.*, 2014), basais, associados com mau prognóstico (Xiangdong *et al.*, 2012), que não possuem terapia específica (Bao *et al.*, 2015; Bronsveld *et al.*, 2017; Foygel *et al.*, 2015; Grimaldi-Bensouda *et al.*, 2014; Tang *et al.*, 2016). Estudo realizado em 18.763 pacientes com diagnóstico recente de câncer de mama foram subdivididos em diabéticos e não-diabéticos (Campos Gómez *et al.*, 2014). Nesse estudo, não houve diferença estatística entre os subtipos de câncer entre os grupos ( $p=0.43$ ) e na análise dos receptores hormonais entre os grupos ( $p=0.7$ ). Ainda, pacientes diabéticas apresentaram-se em estágios clínicos mais avançados do câncer de mama (invasão local e/ou metástases) quando comparados a pacientes não-diabéticos (Campos-Gómez *et al.*, 2014).

Além disso, estudos observacionais (Bao *et al.*, 2015; Bayraktar *et al.*, 2012; Bordeleau *et al.*, 2011; Lipscombe *et al.*, 2013; Xiangdong *et al.*, 2012), caso-controle (Campos Gómez *et al.*, 2014; Seshasai *et al.*, 2011), revisões bibliográficas (Bronsveld *et al.*, 2015; Campos Gómez *et al.*, 2014; Noto *et al.*, 2011; Renehan *et al.*, 2010; Xue *et al.*, 2007) e metanálises (Boyle *et al.*, 2012; Larsson *et al.*, 2007; Noto *et al.*, 2011; Pearls *et al.*, 2011; Sieri *et al.*, 2011) apontam que pacientes com DM2, pós-menopausa, apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento da doença (Boyle *et al.*, Campos-Gómez *et al.*, 2014; Larsson *et al.*, 2007; Lipscombe *et al.*, 2013) tumores mais avançados ao diagnóstico (Lipscombe *et al.*, 2015; Tang *et al.*, 2016), maior mortalidade/menor sobrevida (Bao *et al.*, 2015; Bronsveld *et al.*, 2015; Bronsveld *et al.*, 2017; Jarvandi *et al.*, 2016; Lipscombe *et al.*, 2013; Pearls *et al.*, 2011; Xiangdong *et al.*, 2012) pior qualidade de vida pós-tratamento (Bronsveld *et al.*, 2015; Bronsveld *et al.*, 2017; Jarvandi *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2016) e piores desfechos clínicos (Alagacioclu *et al.*, 2016; Ferroni *et al.*, 2016). Nesse contexto, o estudo do microambiente tumoral se faz essencial para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença (Onuchi *et al.*,

2010), tendo em vista que muitas das alterações genéticas que levam ao desenvolvimento do câncer afetam diretamente a glicólise e a resposta celular à hipóxia (Sieri *et al.*, 2011). Estes achados corroboram a hipótese de que hiperglicemia e hiperinsulinemia (como consequência de resistência à insulina) tem um papel no desenvolvimento do câncer (Sieri *et al.*, 2011). Hiperglicemia e hiperinsulinemia tem se mostrado fatores de risco tanto para o DM2 quanto para o câncer (Bao *et al.*, 2015; Bayraktar *et al.*, 2012; Bordeleau *et al.*, 2011; García-Esquinas *et al.*, 2016; Karlstadt *et al.*, 2013; Lipscombe *et al.*, 2013; Sieri *et al.*, 2008). E estudos epidemiológicos sugeriram que hiperinsulinemia e hiperglicemia estão relacionados a maior risco de malignização epitelial, incluindo câncer de próstata, mama, rins e fígado (García-Esquinas *et al.*, 2016; Grimaldi-Bensouda *et al.*, 2014; Lipscombe *et al.*, 2013; Seshasai *et al.*, 2011; Uzunlulu *et al.*, 2016). Em ensaios clínicos, o risco da ocorrência de câncer de mama foi maior em mulheres que apresentaram síndrome de resistência à insulina, obesidade, altos níveis de insulina endógena, diabetes e inatividade física (Agresti *et al.*, 2016; Bordeleau *et al.*, 2011; Noto *et al.*, 2011; Pisani *et al.*, 2008; Sieri *et al.*, 2011; Uzunlulu *et al.*, 2016; Xue *et al.*, 2007). Dessa forma, baseado na presente revisão, a associação entre DM2 e câncer de mama na pós-menopausa pode ocorrer devido a existência de fatores de risco comuns a ambas as doenças (obesidade, sedentarismo, dieta) ou por efeito direto da resistência à insulina e, por consequência, da hiperinsulinemia e hiperglicemia resultantes. Apesar dos estudos já realizados, algumas perguntas associadas ao período de latência de exposição ao DM2 até o estabelecimento do risco aumentado para câncer de mama até que ponto os efeitos percebidos derivam do DM2 ou são modulados pela medicação antidiabetes, incluindo a insulina, permanecem sem resposta. Dessa forma, além dos estudos epidemiológicos, futuros estudos *in vitro* e *in vivo* são necessários para melhor compreensão da associação entre DM2 e câncer de mama pós-menopausa.

**Competing interests:** The authors declare no competing interests.

## REFERENCES

- Agresti R., Meneghini E., Baili P., Minicozzi P., Turco A., Cavallo I., *et al.* 2016. Association of adiposity, dysmetabolisms, and inflammation with aggressive breast cancer subtypes: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 157(1), pp. 179-89.
- Alagacioclu A., Kebapçilar L., Gokgoz Z., Oztekin O., Bozkaya G., Tarhan O. *et al.* 2016. Leptin, insulin and body composition changes during adjuvant taxane based chemotherapy in patients with breast cancer, preliminary study. *Indian J Cancer.* 53(1), pp. 39-42.
- Bao PP, Zhao ZG, Gao YT, Zheng Y, Zhang B, Cai H *et al.* 2015. Association of Type 2 Diabetes Genetic Variants with Breast Cancer Survival among Chinese Women. *PLoS ONE.* 10(2); e0117419. doi:10.1371/journal.pone.0117419.
- Bayraktar S., Hernandez-Aya L., Lei X., Meric-Bernstam F., Litton J.K., Hsu L. *et al.* 2012. Effect Of Metformin On Survival Outcomes In Diabetic Patients With Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Cancer.* pp. 1202-1211.
- Bordeleau L., Lipscombe L., Lubinski L., Ghadirian P., Foulkes W.D., Neuhausen S. *et al.* 2011. Diabetes and Breast Cancer Among Women With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Cancer.* pp. 1812-1818.

- Boyle P., Boniol M., Koechlin A., Robertson C., Valentini F., Coppens K., Fairley L-L. *et al.* 2012. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 107(9), pp. 1608-1617.
- Bronsveld H.K., Braak B.T., Karlstad Ø., Vestergaard P., Starup-Linde J., Bazelier M.T. *et al.* 2015. Treatment with insulin (analogues) and breast cancer risk in diabetics; a systematic review and meta-analysis of in vitro, animal and human evidence. *Breast Cancer Research* 2015; 17, pp. 100-121.
- Bronsveld H.K., Jensen V., Vahl P., De Bruin M.L., Cornelissen S., Sanders J. *et al.* 2017. Diabetes and Breast Cancer Subtypes. *PLoS ONE*. 12 (1), e0170084. doi:10.1371/journal.
- Campos-Gómez S., Valero V., Flores-Arredondo J.H., Issassi-Chapa A., Rangel-Rodríguez I., Hortobagyi G.N. *et al.* 2014. Breast Cancer Subtype and baseline characteristics from Diabetic Breast cancer patients are Not Different from Nondiabetics. *The Breast J.* 20(4), pp. 434-436.
- Ferroni P., Riondino S., Laudisi A., Portarena I., Formica V., Alessandrini J. *et al.* 2016. Pretreatment Insulin Levels as a Prognostic Factor for Breast Cancer Progression. *Oncologist*. 2016 Jul. 7; pii: theoncologist.2015- 0462 [Epub ahead of print]
- Foygel K., Sekar T.V., Paulmurugan R. 2015. Monitoring the Antioxidant Mediated Chemosensitization and ARE-Signaling in Triple Negative Breast Cancer Therapy. *PLoS One*. 10 (11), e0141913. doi:10.1371/journal.pone.0141913
- García-Esquinas E., Guinó E., Castaño-Vinyals G., Pérez-Gómez B., Llorca J., Altzibar J.M. *et al.* 2016. Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer. *Acta Diabetol.* 53, pp. 99-107.
- Goodarz D., Finucane M.M., Lu Y., Singh G.M., Cowan M.J., Paciorek C.J. *et al.* 2011. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 378(9785), pp. 31-40.
- Grimaldi-Bensouda L., Cameron D, Marty M, Barnett AH, Penault-Llorca F, Pollack M *et al.* Risk of Breast Cancer by Individual Insulin Use: An International Multicenter Study. *Diabetes Care* 2014; (37)134-143.
- Guerra M.R., Gallo C.V.M., Azevedo A., Mendonça S. 2005. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2005; 51(3), pp. 227-234.
- Jarvandi S., Pérez M., Schootman M., Jeffe D.B. 2016. Pre-Existing Diabetes in Early Stage Breast Cancer Patients is Associated with Lack of Improvement in Quality of Life 2 Years After Diagnosis. *Int J Behav Med*. Jul. 8.
- Karlstadt O., Starup-Lindle J., Vestergaard P., Hjellvik V., Bazelier M.T., Schmitt M.K. *et al.* 2013. Use of insulin and insulin analogs and risks of cancer – systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf.* 8, pp. 333-348.
- Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. 2007. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 121, pp. 856-862.
- Lipscombe L.L., Chan W.W., Yun L., Austin P.C., Anderson G.M., Rochon P.A. 2013. Incidence of diabetes among postmenopausal breast cancer survivor. *Diabetologia*. 56, pp. 476-483.
- Noto H., Tsujimoto T., Sasazuki T., Noda M. 2011. Significantly increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Endocr Pract.* 17, pp. 616-628.
- Onuchi AC, Chammas R. Câncer e o microambiente tumoral. *RevMed (São Paulo)* 2010; 89(1)21-31.
- Pearls K.S., Barone B.B., Snyder C.F., Yeh H.C., Stein K.B., Derr R.L. *et al.* 2011. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* pp. 29:54-60.
- Pisani P. 2008. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analysis of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem*. 114, pp. 63-70.
- Renahan A., Smith U., Kirkman M.S. 2010. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet*. 375(9733), pp. 2201-2202.
- Seshasai S.R., Kaptoge S., Thompson A., Di Angelantonio E., Gao P., Sarwar N. *et al.* 2011. Diabetes mellitus, fasting glucose and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 364, pp. 829-841.
- Sieri S., Muti P., Claudia A., Berrino F., Pala V., Grioni S. *et al.* 2011. Prospective study on the role of glucose metabolism in breast cancer occurrence. *Int J Canc.* pp. 921-929.
- Tang Z., Wang J., Zhang H., Sun L., Tang F., Deng Q. *et al.* 2016. Associations between Diabetes and Quality of Life among Breast Cancer Survivors. *PLoS ONE*. 11(6)e0157791, doi:10.1371/journal.pone.0157791
- Uzunlulu M., Telci-Oaklili O., Oguz A. 2016. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab.* 68(3), pp. 173-9.
- Vargas-Hernández V.M., Vargas-Aguilar V.M., Moreno-Eutimio M.A., Acosta-Altamirano G., Tovar-Rodríguez J.M. 2013. Metabolic syndrome and breast cancer. *Gland Surgery*. 2(2), pp. 80-90. 10(2); e0117419. doi:10.1371/journal.pone.0117419.
- Xiangdong L., Jiangiang J.I., Sundquist K., Sundquist J. 2012. The Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Cancer-Specific Survival. A Follow-Up Study in Sweden. *Cancer*. pp. 1353-1361.
- Xue F., Michaels K.B. 2007. Diabetes, metabolic syndrome and breast cancer: A review of the current evidence. *American J of Clin Nutr.* pp. 86:823S-835S.

\*\*\*\*\*