

# Rutas metabólicas intracelulares que intervienen en el desarrollo tumoral en pacientes con síndrome metabólico

## Intracellular Metabolic Pathways Involved in Tumor Development in Patients with Metabolic Syndrome

Recibido: 19/09/2022

Aceptado: 15/11/2022

<sup>1</sup> Médico general, Universidad Libre-Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-1339-0816>  
[christian.danielcs29@gmail.com](mailto:christian.danielcs29@gmail.com)

<sup>2</sup> Docente investigador, Universidad Libre-Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-5296-4333>  
[gustavoe.delahozh@unilibre.edu.co](mailto:gustavoe.delahozh@unilibre.edu.co)

<sup>3</sup> Médico general, Universidad del Sinú Elías Bechara Zainum-Seccional Cartagena. <https://orcid.org/0000-0002-5076-205X>  
[marijucave28@gmail.com](mailto:marijucave28@gmail.com)

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.10694>

*Christian Daniel Calonge-Solano<sup>1</sup>, Gustavo Elías De La Hoz-Herrera<sup>2</sup>,  
María Juliana Castilla-Velásquez<sup>3</sup>*

### Resumen

**Introducción:** el síndrome metabólico se caracteriza por la aparición de signos y síntomas consecuentes a alteraciones metabólicas e inflamatorias a nivel molecular y celular, los cuales generan cambios en las diferentes vías de señalización celular mediadas por la leptina, la adiponectina y las citoquinas, así como la activación de cascadas, tales como la vía RAS y la PI3K/AKT mediadas por IGF-1, las cuales contribuyen a la proliferación celular descontrolada y al desarrollo tumoral. Se describen las rutas metabólicas intracelulares de las señales que intervienen en el desarrollo tumoral de pacientes con síndrome metabólico.

**Metodología:** se realizó una descripción narrativa implementando bases de datos como PubMed, Elsevier, Medline y Cochrane, de estudios realizados entre 2006 y 2021 que tuvieran como tema central el síndrome metabólico, el cáncer y la obesidad. Se incluyeron artículos en inglés, español y otros idiomas.

**Resultados:** la obesidad es un factor predisponente para múltiples patologías; el estado inflamatorio crónico de aquellos pacientes con un IMC >30 kg/m<sup>2</sup> los predispone al desarrollo de neoplasias debido a la alteración en la activación de rutas metabólicas mediadas por citoquinas y hormonas.

**Conclusión:** la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las dislipidemias encabezan la lista de las enfermedades crónicas no transmisibles con una alta tasa de morbimortalidad en el ámbito mundial. Se debe tener en cuenta que el síndrome metabólico y la obesidad son factores de riesgo que podrían influir en el desarrollo de tumores.

**Palabras clave:** síndrome metabólico; obesidad; cáncer; adiponectina; leptina; IGF-1.

### Abstract

**Introduction:** metabolic syndrome is characterized by the appearance of signs and symptoms resulting from metabolic and inflammatory alterations at the molecular and cellular levels, which lead to changes in various cellular signaling pathways mediated by leptin, adiponectin, cytokines, or the activation of line such as the RAS pathway and PI3K/AKT pathway mediated by IGF-1. To describe the intracellular metabolic pathways of the signals involved in tumor development in patients with metabolic syndrome.

Open Acces



**Methodology:** a narrative description was carried out in the PubMed, Elsevier, Medline and Cochrane databases for studies between 2006 and 2021 that had metabolic syndrome, cancer, obesity as central themes. Articles in English, Spanish and other languages were included.

**Results:** obesity is a predisposing factor for multiple pathologies, the chronic inflammatory state of those patients with BMI > 30 kg / m<sup>2</sup> predisposes them to the development of neoplasms due to alteration in the activation of metabolic pathways mediated by cytokines and hormones.

**Conclusion:** obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemias top the list of chronic non-communicable diseases with a high morbidity and mortality rate worldwide. It should be noted that metabolic syndrome and obesity are risk factor that could influence tumor development.

**Keywords:** metabolic syndrome; obesity; cancer; adiponectin; leptin; IGF-1.

---

## Introducción

El Síndrome Metabólico (SM) es característicamente peculiar por la aparición de diversos signos y síntomas consecuentes a alteraciones metabólicas e inflamatorias a nivel molecular, celular y hemodinámico que se asocian con el fenotipo de resistencia a la insulina y depósitos grasos a nivel visceral y vascular (1). La obesidad es un importante actor en las manifestaciones clínicas del síndrome, adicionando la relación con la aparición de neoplasias (2). Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de sufrir SM, además de la alimentación poco saludable, son el alcoholismo y el tabaquismo, que a su vez se asocian de manera directa con el desarrollo de cáncer de pulmón, hígado y páncreas, respectivamente (3).

La Hipertensión Arterial (HTA), la Diabetes *Mellitus* (DM), las dislipidemias, todas asociadas a la resistencia a la insulina, han ido en aumento a lo largo de los años, mostrando variaciones en todas las poblaciones y alcanzando cifras de mortalidad más altas en pacientes que cursan con obesidad (4). Múltiples factores se encuentran asociados con la aparición del síndrome, como el entorno social caracterizado por los malos hábitos alimenticios, donde predominan los alimentos azucarados, grasos y sólidos; el sedentarismo; los factores genéticos y la respuesta inmunológica que predispone a la obesidad, la DM, HTA y, por tanto, el SM (5, 6).

Por otro lado, la DM parece ser un desencadenante de procesos neoplásicos malignos debido a su estrecha relación con los receptores para el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), sugiriendo que tales estímulos desencadenan el crecimiento celular, asociándose mayoritariamente a un riesgo de cáncer de páncreas y hepático (7). Otro mecanismo causante de cáncer en pacientes diabéticos parece ser el efecto Warburg (8). La resistencia a la insulina en estos pacientes conlleva a errores en el metabolismo celular y a la interacción con genes que inician factores transcripcionales; de esta manera, estimulan el crecimiento celular y la progresión hacia tumores (9). El aumento de la resistencia a la insulina también puede activar las vías de proliferación celular por insulinemia refleja, aumentando la síntesis de andrógenos y disminución de estrógenos que, en consecuencia, podría predisponer al desarrollo de adenocarcinoma de mama (9, 10).

Enfermedades como la DM y la obesidad son ejemplos de desregulación metabólica. Estas generan cambios en los microambientes tisulares, aumentando el estrés oxidativo y la inflamación, lo

que a su vez produce modificaciones en la señalización celular al activar las vías de la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K) o la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK). La obesidad se relaciona con niveles elevados de leptina, que tiene actividad directa sobre la vía PI3K-proteína quinasa B (AKT)-mTOR (mammalian Target of Rapamycin), lo que aumenta la proliferación celular. Un gran número de cánceres del tubo digestivo se relaciona con fenómenos inflamatorios crónicos, como el cáncer colorrectal, por ejemplo. Se ha planteado que la inflamación crónica induce al acumulo de mutaciones debido al aumento de Especies Reactivas del Oxígeno (ROS) e hipoxia, lo que causa daños en el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y, por ende, inestabilidad genómica (11).

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DM se asocia con muertes en personas menores de 70 años y proyecta que, para el año 2030, será la séptima causa de muerte en el ámbito mundial (12). Aproximadamente el 80 % de los diabéticos también tienen síndrome metabólico. En Colombia, el 70 % de los pacientes con obesidad presentan síndrome metabólico (13), y aproximadamente 1.5 millones de personas padecen diabetes mellitus, muchas de ellas como consecuencia de una alimentación poco saludable y el aumento en la ingesta de alimentos azucarados. Estos estilos de vida poco saludables conllevan al desarrollo de síndrome metabólico y otras enfermedades crónicas no transmisibles (14). Según el informe Globocan 2018, actualizado en 2020, se diagnosticaron más de 19 millones de casos nuevos de cáncer, reportándose en Colombia un total de 113.221 casos nuevos en ambos sexos de los cuales 52.866 fueron en hombres 60.355 en mujeres. Esto sitúa a Colombia como un país de incidencia intermedia de cáncer, con un mayor número de casos en mujeres en comparación con los hombres (15).

En el ámbito global, se observa una predominancia en los casos de cáncer de mama, cérvix y endometrio en la población femenina, mientras que en la población masculina, los cánceres más comunes son los de próstata, estómago, colorrectal y pulmón (16). Establecer una relación molecular a través de las diferentes vías de proliferación celular para el desarrollo de neoplasias en pacientes con síndrome metabólico es esencial para predecir el comportamiento tumoral y brindar un manejo eficiente, directo, rápido y seguro (17).

## **La obesidad es el principal actor en el síndrome metabólico y detonante inmuno-endocrinológico**

La obesidad es un estado inflamatorio crónico caracterizado por un aumento excesivo del panículo adiposo, acompañado de un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 (18). Esta condición es un factor de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas como la DM, el cáncer y enfermedades cardiovasculares (19). La obesidad no discrimina por género o etnia, por lo tanto, afecta no solo a la población adulta en el ámbito mundial, sino también a adolescentes y niños (20). Se estima que para el 2030, el 89 % de los hombres y el 85 % de las mujeres serán obesos; además, esto aumentará la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares, la DM y el cáncer (21).

Los péptidos mediadores de la inflamación, como el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ), las citoquinas como la interleucina 1, la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 17, y las hormonas como

la leptina y la adiponectina, han mostrado relación con la aparición de diversos tipos de cáncer en pacientes con síndrome metabólico. Un estudio realizado por Béatrice L. y colaboradores estableció la asociación entre un aumento del índice de masa corporal y algunos tipos de neoplasias, entre los que destacaron el cáncer de colon, recto, páncreas, hígado, vesícula biliar y cáncer de mama (2).

En personas obesas, el tejido adiposo está infiltrado por macrófagos y linfocitos CD8+; al tener los adipocitos un cambio morfológico, estas células se activan y pasan a un estado de inflamación con producción de citoquinas proinflamatorias. Además del estado inflamatorio crónico de bajo grado, el cual disminuye la producción de componentes antiinflamatorios, como es el caso de la adiponectina, estimula vías moleculares que culminan en proliferación celular descontrolada y la aparición de neoplasias (22-24).

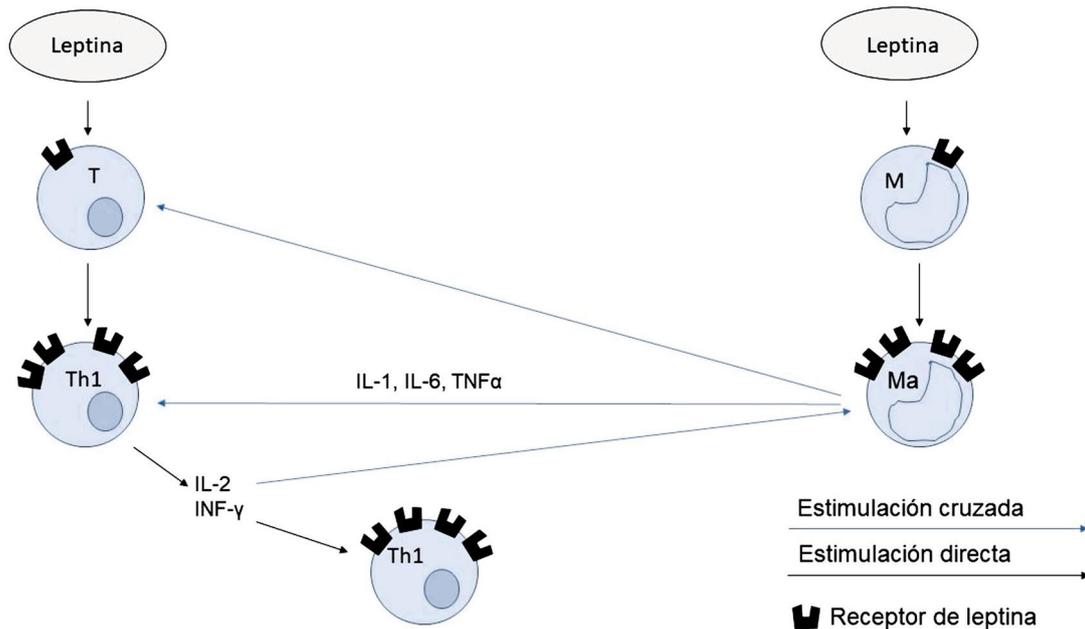
Hasta el momento, se han asociado 120 genes con la obesidad, siendo los más frecuentes los genes de la proteína asociada con la masa grasa y la obesidad (FTO), la adiponectina, el receptor de leptina, el factor de transcripción receptor proliferador de peroxisomas activados (PPARA) y las proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa (25).

Desde el punto de vista inmunológico, la obesidad afecta tanto a la inmunidad humoral como a la inmunidad celular, con una particular influencia en el recuento leucocitario y las subpoblaciones linfocitarias, así como en la proliferación de linfocitos en respuesta a mitógenos (26). Actualmente, se sabe que además de funcionar como reserva energética, el tejido adiposo desempeña funciones como un órgano endocrino productor de hormonas y moléculas de señalización que están activamente implicadas en el proceso de homeostasis energética y la regulación del sistema inmunológico (27). Tomando como ejemplo la leptina, esta hormona induce la proliferación y activación de células mononucleares, lo que resulta en la activación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- $\alpha$ .

La Figura 1 representa el mecanismo de acción de la leptina al estimular los monocitos para que, a su vez, expresen una mayor cantidad de receptores para la leptina y se activen posteriormente. Esto conduce a la liberación de citoquinas proinflamatorias y la activación subsiguiente de linfocitos T, estableciendo un estado proinflamatorio. Estos linfocitos secretarán interleucina 2 (IL-2) e interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), que forman parte de la respuesta mediada por los Th1. Esta respuesta es inmunoprotectora y, al mismo tiempo, proinflamatoria; por lo tanto, la leptina se considera una molécula proinflamatoria (28).

Las adipocinas que están estrechamente relacionadas con los trastornos metabólicos y la obesidad son la leptina, la adiponectina, la apelina, la visfatina, la hepcidina, la vaspina, la omentina y la quelatina (29). Estas adipocinas, junto con el angiotensinógeno, el TNF $\alpha$ , la IL-6 y la resistina, son secretadas por el tejido adiposo blanco (TAB), el cual cumple el papel de ser un órgano endocrino fundamental en los procesos inflamatorios, metabólicos y en la homeostasis vascular (30).

Figura 1. Mecanismo de activación inmunológico mediado por leptina



T: linfocito T; Th1: Linfocito colaborador 1; M: monocito; Ma: Monocito activado; IL-1: Interleucina 1; IL-6: Interleucina 6; TNF-a: Factor de necrosis tumoral alfa

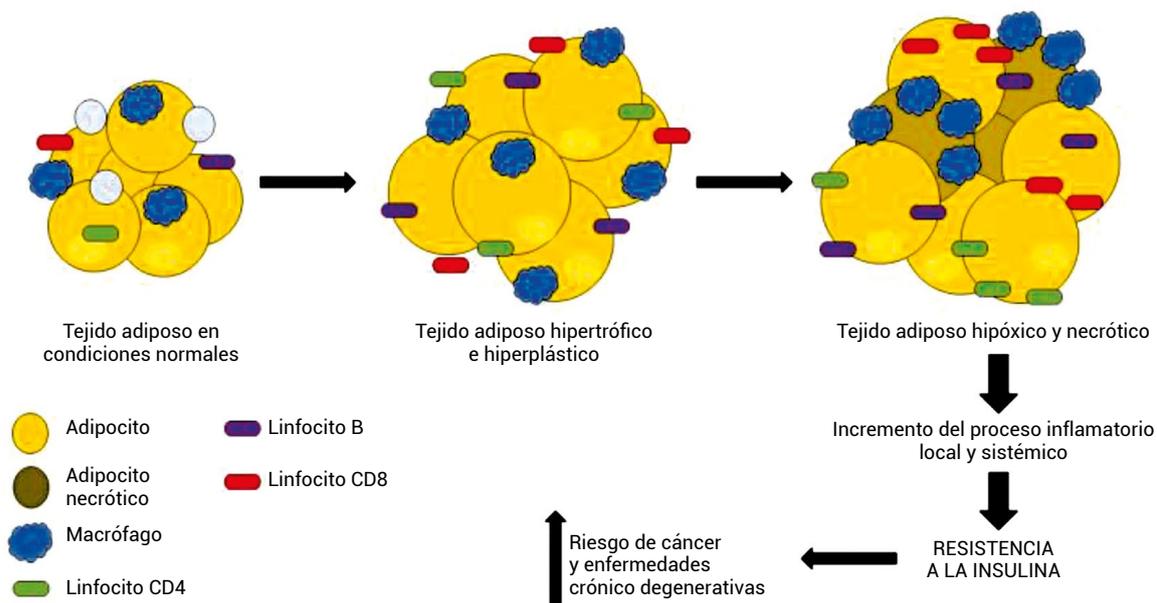
Fuente: Tomado y adaptado de Muñoz M. et al. (28).

## La inflamación es la principal causa de resistencia a la insulina

Como proceso inflamatorio de baja intensidad, la obesidad visceral es el principal desencadenante de la respuesta inflamatoria mediada por las citoquinas antes mencionadas, las cuales actúan de manera autocrina, paracrina y endocrina, interfiriendo en la señalización de la insulina a través de la activación de las vías de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y la interacción con el factor nuclear de transcripción kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B) a nivel local. Estos mediadores escapan a circular en los tejidos diana de la insulina, lo que propicia la resistencia a la insulina sistémica y reduce su efecto sobre los órganos, un proceso clave que precede al síndrome metabólico (31).

La primera asociación entre obesidad e inflamación se hizo evidente a mediados del año 1901, cuando se observó que la administración de salicatos mejoraba la DM. Sin embargo, en los años 90 se estableció evidencia de un papel causal entre la obesidad y la inflamación, lo cual induce resistencia a la insulina. Ahora sabemos que la extensión de las células del sistema inmunológico en el organismo y su activación sostenida a nivel del tejido adiposo en pacientes obesos causa inflamación y disfunción del tejido adiposo, lo que puede conducir al desarrollo de resistencia a la insulina (Figura 2) (32-34).

Figura 2. Evolución de las células inmunológicas en el tejido adiposo en la obesidad



Fuente: Tomado y adaptado de Álvarez C. et al. (35).

Clínicamente, la resistencia a la insulina se define como la incapacidad de una concentración de insulina para aumentar la actividad hipoglucemiante. En otras palabras, ante una cierta cantidad de insulina en sangre como respuesta a una concentración de glucosa, la actividad glucolítica disminuirá y, por lo tanto, afectará el rendimiento celular (36).

## Síndrome metabólico: factores asociados al riesgo de cáncer

La Sociedad Americana de Cáncer proporciona información detallada en la que especifica que las personas obesas tienen un mayor riesgo de padecer cáncer. Por lo tanto, podemos decir que existe una asociación entre el Síndrome Metabólico (SM) y el cáncer, dado que el SM comprende un conjunto de factores de riesgo para enfermedades metabólicas (37). La prevalencia del SM ha experimentado un aumento considerable en el ámbito mundial y se sabe que actualmente afecta entre el 15 % y el 40 % de la población general.

Los componentes del SM provocan modificaciones en el metabolismo basal, generando un estado de toxicidad constante que estimula la diferenciación de las células tumorales junto con la proliferación celular, lo que ocasiona alteraciones en las vías MAPK, PI3K y mTOR, aumentando directamente el riesgo de cáncer de mama, cérvix, ovario y colon (37).

La asociación entre el cáncer y el SM está determinada, además, por diversos factores tanto hormonales como inmunológicos. La resistencia a la insulina y el sistema del IGF-1 desempeñan un papel clave en el desarrollo de las neoplasias. Además, las adipocinas, los ácidos grasos libres y la actividad de las aromatasas juegan un papel crucial en el crecimiento tumoral (38). Un estudio poblacional con una muestra de 45.828 personas con SM, recopilada a lo largo de un año, mostró un riesgo elevado

en el desarrollo de cáncer de páncreas en hombres y cáncer colorrectal en mujeres (39). Por otro lado, un metaanálisis obtuvo 38940 casos de pacientes con cáncer asociados al SM, cuya frecuencia fue cáncer de hígado, colorrectal y vejiga en la población masculina, y cáncer endometrial, pancreático, de mama (en pacientes posmenopáusicas), rectal y colorrectal en la población femenina (40).

Se ha debatido si múltiples componentes ya mencionados tienen una función aditiva o sinérgica en el desarrollo del cáncer. La Tabla 1 muestra los diferentes tipos de cáncer que se asocian con el síndrome metabólico.

**Tabla 1.** Factores de riesgo asociados al síndrome metabólico que inducen el desarrollo de cáncer

Tipo de cáncer	Factores de riesgo asociados a SM
Páncreas	DM, obesidad.
Colon y recto	Obesidad, inactividad física, resistencia a la insulina.
Hígado y conducto biliar intrahepático	Obesidad, diabetes.
Cuerpo uterino	Obesidad, DM, aumento de perímetro abdominal.
Mama	Obesidad, DM, aumento de perímetro abdominal.

Fuente: Tomado y adaptado de Siegel et al. (41).

## Obesidad, DM tipo 2 y cáncer

Por lo general, la diabetes y la obesidad son procesos que ocurren al mismo tiempo. Las personas obesas tienen una tendencia a desarrollar Síndrome Metabólico (SM) y, en consecuencia, DM tipo 2 (DM2). La resistencia a la insulina en órganos metabólicos como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo es la base del SM y la DM2, y se observa con mucha frecuencia en individuos obesos (42). Se ha demostrado una relación estrecha entre la DM2 y el riesgo de desarrollar cáncer de páncreas, cáncer hepatobiliar, cáncer endometrial, cáncer colorrectal, cáncer de vejiga, linfoma no Hodgkin, cáncer de próstata y cáncer de mama (43-47).

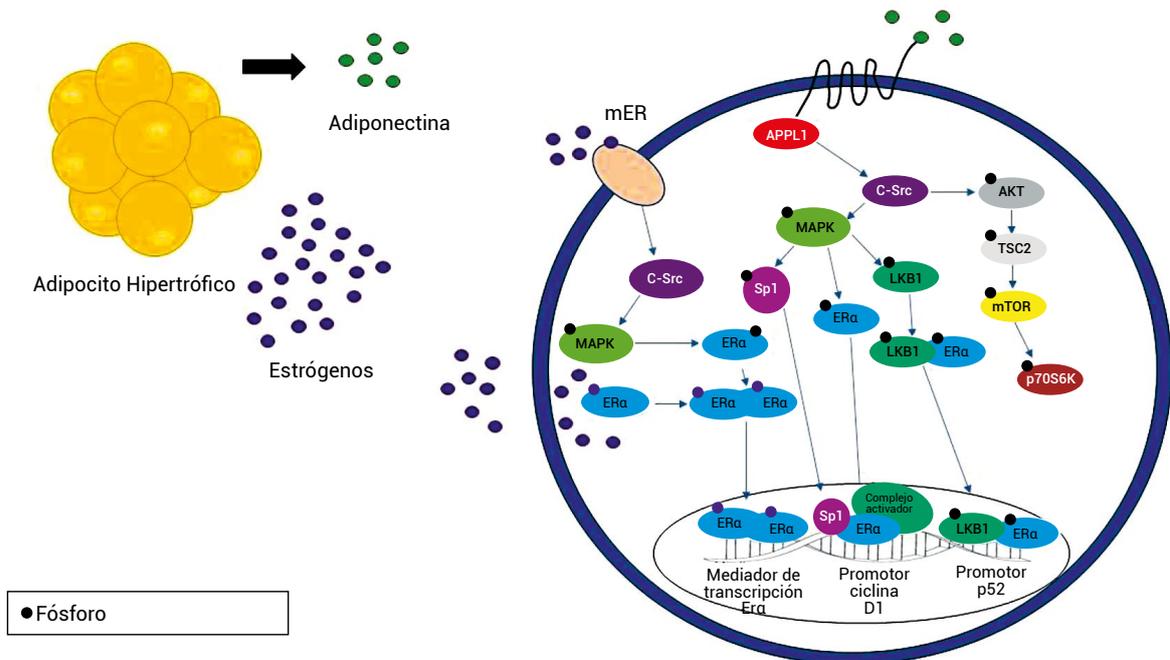
## Diversas rutas metabólicas contribuyen al desarrollo de cáncer en SM

Además de la adiposidad excesiva, la resistencia a la insulina y los niveles altos de IGF-1, también se asocia con un aumento del estrés oxidativo y daño al ADN mediado por las especies reactivas de oxígeno (48). Moléculas como la leptina, por ejemplo, estimulan el crecimiento de células cancerosas a nivel colorrectal. Esta hormona promueve la mitosis e inhibe la apoptosis en diferentes vías. Además, se ha planteado que el aumento de IGF-1 estimula las vías de proteína quinasa B (AKT), la proteína supresora de tumores p53 y el NF- $\kappa$ B (49).

Con el concepto de "diabesidad", que no es más que la obesidad concomitante con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia o hiperglicemia, se ve hiperactivada la vía Insulina/IGF-1, lo que también contribuye a la progresión del cáncer de mama (50). Por otro lado, la leptina también estimula las vías JAK2/STAT3, MAPK y PI3K/AKT, que también están directamente relacionadas con el control celular, la

diferenciación, la proliferación, la supervivencia, la migración y la invasión (51). La adiponectina estimula el crecimiento y la proliferación en el cáncer de mama con Receptor de Estrógeno (ER) positivo de la siguiente manera: la interacción entre la molécula de adiponectina y su receptor AdipoR1/APPL1 y el receptor de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1R) IGF-1R/mER y la proteína tirosina quinasa Src (C-Src), lo que desencadena la activación de MAPK con el fin de mantener y preservar el crecimiento celular. La adiponectina también tiene la capacidad de aumentar la actividad transcripcional de ER $\alpha$  y permite que mTOR active la proteína tirosina quinasa p70S6K (52). Este proceso está mediado además por la disminución de la adiponectina y el aumento de la leptina (Figura 3).

**Figura 3.** Señalización de la adiponectina en pacientes obesos y su asociación con el cáncer



mER: Receptor de estrógenos de membrana; APPL1: proteína adaptadora; C-Src: y protooncogén tirosina quinasa Src; MAPK: vía de las quinasas activadas por mitógeno; Sp1: factor de transcripción; ER $\alpha$ : receptor de estrógenos alfa; LKB1: quinasa hepática B1; TSC2: complejo de esclerosis tuberosa 2; mTOR: diana de rapamicina en células de mamífero; p70S6K: protooncogén tirosina quinasa p70S6K

Fuente: Tomado y adaptado de Mauro L. et al. (53).

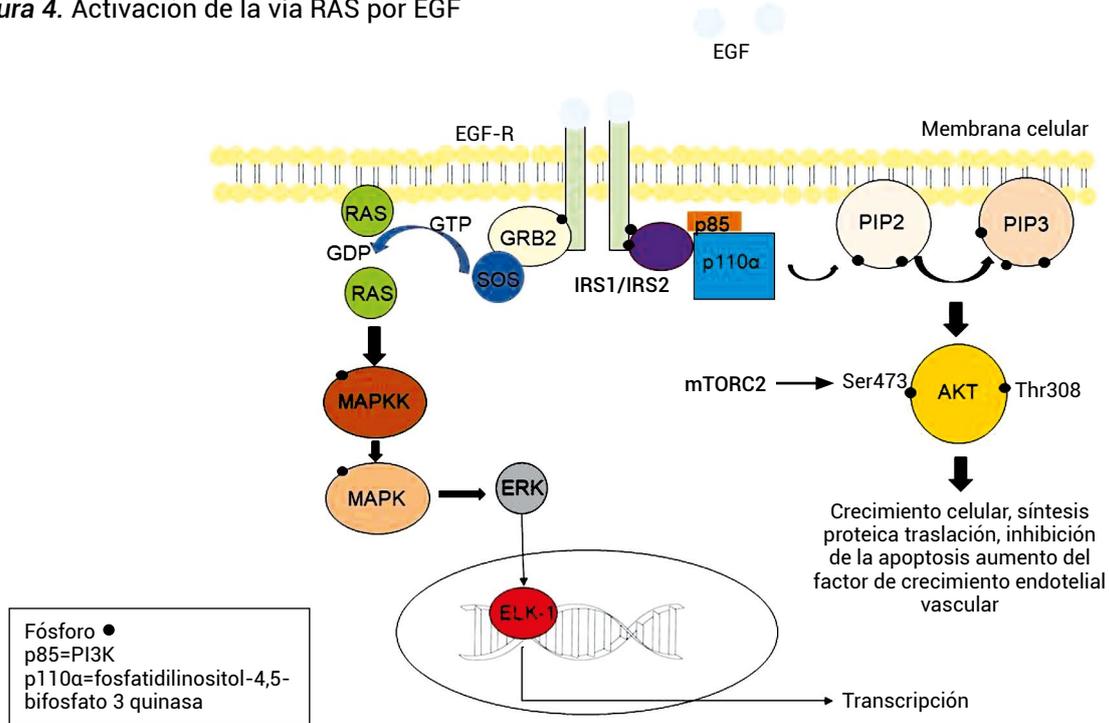
Otras vías asociadas con el síndrome metabólico y el desarrollo de cáncer colorrectal involucran citoquinas proinflamatorias como la IL-6, IL-17 y TNF- $\alpha$ , lo que conduce a la activación de las vías MAPK y PI3K. Estas respuestas moleculares en el cáncer colorrectal guardan similitud con las respuestas en el desarrollo de neoplasias malignas a nivel mamario, y también se describe la interacción con las moléculas de leptina y las STAT3 (53).

## Vía RAS: inicio a la proliferación celular descontrolada

En el cáncer, la vía RAS es la que perpetúa la relación entre el progreso del adenoma a carcinoma a través del gen KRAS mutado, el cual estimula señales a través de MAPK. Esto conduce a un estado de

activación mitótica permanente e irreversible que permite a la célula escapar de la apoptosis. Horst y sus colaboradores demostraron que un aumento en la actividad de WNT es equivalente a la elevación de MAPK. Por otro lado, la vía ERK/MAPK está determinada por varios factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y su receptor (EGF-R), que estimulan genes de proliferación. La vía RAS mediada por EGF también estimula la vía mediada por PI3K/AKT (54, 55) (Figura 4).

Figura 4. Activación de la vía RAS por EGF



IRS1: sustrato 1 del receptor de insulina; IRS2: sustrato 2 del receptor de insulina; p85 o PI3K= fosfoinositol 3 quinasa; p110α: fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3 quinasa; PIP2: fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; PIP3: fosfatidilinositol-4,5-difosfato; AKT: protein quinasa B; mTORC2: blanco mamífero del complejo 2 de rapamicina; GRB2: proteína 2 unida al factor de crecimiento; SOS: regulador de activación; MAPKK: quinasa MAPK; MAPK: protein quinasa activada por mitógeno; ELK1: factor de transcripción de protooncogén

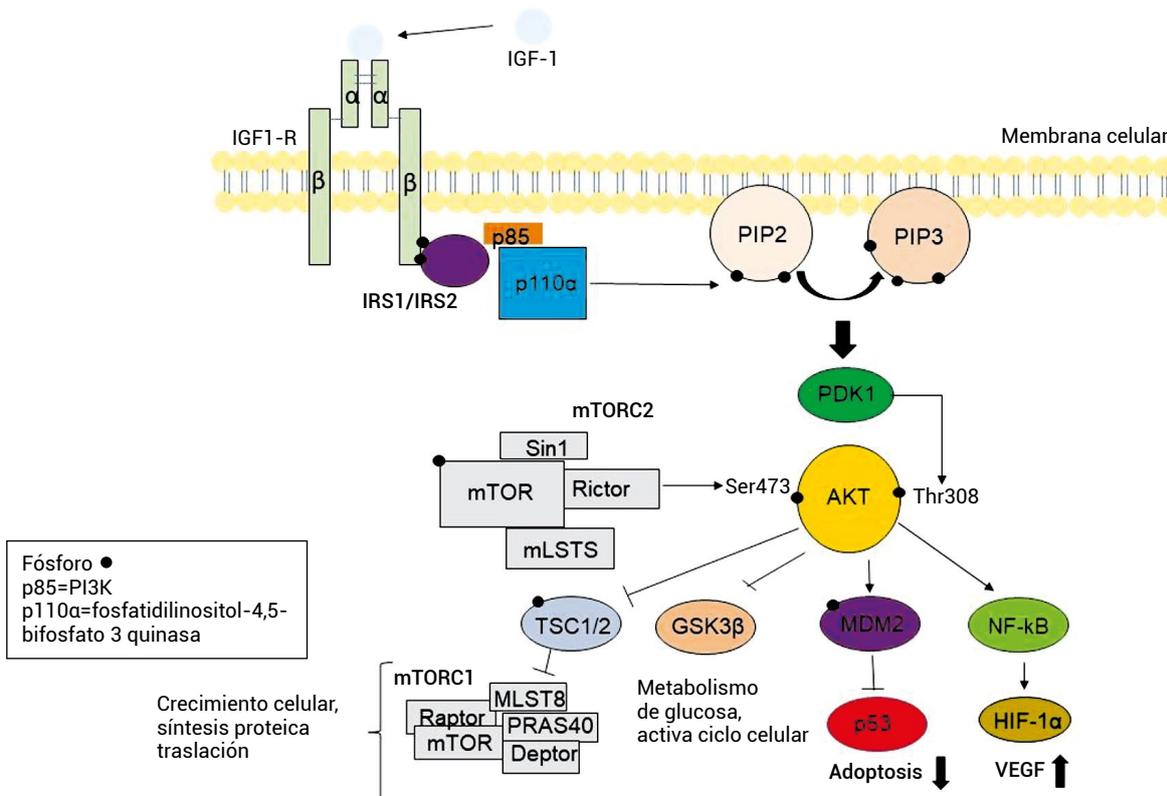
Fuente: Tomado y adaptado de Müller C. (55).

## Vía PI3K/AKT: IGF-1 mediador del crecimiento celular

La vía PI3K/AKT puede estar mediada por el IGF-1 y su receptor (IGF1-R). Esta vía se encarga de catalizar la reacción que convierte el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP2) en fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP3). A su vez, PIP3 activará la proteína quinasa 1 (PDK1), que fosforilará la AKT en la posición Thr308 para activarla. La diana de mamífero del complejo de rapamicina 1 (mTORC2) se encarga de fosforilar la AKT en la posición Ser473. La activación de la AKT estimula los procesos cancerígenos, generando bloqueos a nivel de la quinasa del punto de control para aumentar la inestabilidad genómica. Esto incluye un aumento en la actividad del mTORC1, que estimula la síntesis de proteínas y el incremento del ciclo celular. Además, inhibe la glucógeno

sinasa quinasa 3β (GSK3β) y estimula el doble minuto murino (MDM2), que actúa como regulador negativo del p53 disminuyéndolo. También se produce un aumento de NF-κB, que activa posteriormente el factor 1-alfa inducible por hipoxia (HIF-1α), lo que aumenta la síntesis del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esto, a su vez, estimula la angiogénesis tumoral (53, 56) (Figura 5).

Figura 5. Vías de señalización mediada por PI3K/AKT activada por IGF-1



IGF-1: factor de crecimiento parecido a insulina tipo 1; IGF1-R: receptor del factor de crecimiento parecido a insulina tipo 1; IRS1: sustrato 1 del receptor de insulina; IRS2: sustrato 2 del receptor de insulina; p85 o PI3K= fosfoinositol 3 quinasa; p110α: fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3 quinasa; PIP2: fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato; PIP3: fosfatidilinositol-4,5-difosfato; PDK1: ciclina dependiente de fosfoinositol 1; AKT: protein quinasa B; TSC1/2: complejo de tuberoesclerosis 1 y 2; GSK3β: glucógeno sintasa quinasa 3 β; MDM2: doble minuto murino; NF-Kb: factor nuclear de transcripción cappa beta; mTORC1: blanco mamífero del complejo 1 de rapamicina; mTORC2: blanco mamífero del complejo 2 de rapamicina; HIF-1α: factor 1-alfa inducible por hipoxia; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

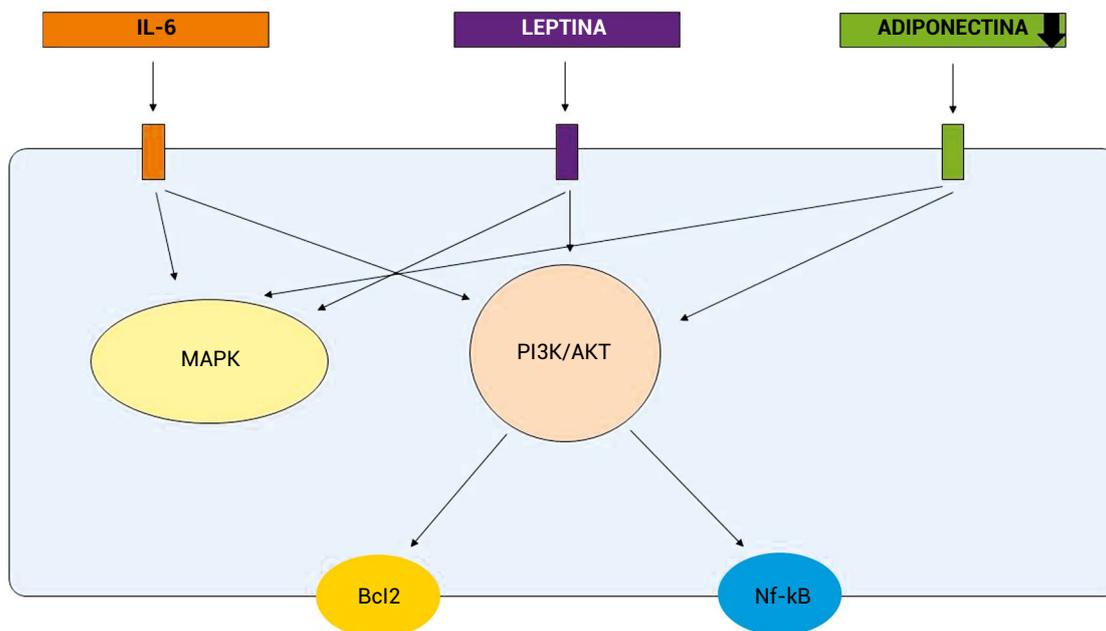
Fuente: Tomado y adaptado de Riondino S. et al. (57).

## Estímulos inmunológicos mediados por citoquinas, leptina y adiponectina

El paciente obeso tiende a presentar niveles séricos disminuidos de adiponectina y aumentados de leptina. Estas hormonas desempeñan un papel sumamente importante en los procesos de carcinogénesis. La leptina regula el equilibrio energético y la sensación de saciedad, y la elevación de los niveles circulantes de leptina está estrechamente relacionada con la progresión de cánceres como el de próstata, tiroides, colorrectal, renal, pancreático, esofágico y de endometrio. Es ampliamente

conocido que la leptina modula la absorción de nutrientes a nivel intestinal y regula la proliferación celular (57). Actúa como un agente mitótico y un potente inhibidor de la apoptosis. A nivel celular, envía señales que activan rutas metabólicas a través del receptor de obesidad (Ob-R), que al ser estimulado inicia la cascada mediada por JAK/STAT, PI3K/AKT y MAPK (Figura 6) (58).

**Figura 6.** Fosforilación y activación de receptores mediados por IL-6, leptina y adiponectina



Nota. IL-6: Interleucina 6; MAPK: protein quinasa activada por mitógeno; PI3K: fosfoinositol 3 quinasa; AKT: protein quinasa B; NF-Kb: factor nuclear de transcripción kappa beta; Bcl2: gen supresor tumoral  
Fuente: Tomado y adaptado de Roslan et al. (58).

La adiponectina es una molécula con propiedades antiinflamatorias, ya que actúa como inhibidor de la acción de la IL-6 y suprime la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB), evitando así la activación de las vías STAT3. Cuando los niveles de esta molécula están disminuidos, las concentraciones de IL-6 aumentan y se acoplan a su receptor, estimulando las vías STAT3 y JAK (59).

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa tomando como fuentes textos en las bases de datos de PubMed, Elsevier, Medline y Cochrane con los siguientes MeSH: »Síndrome metabólico/Cáncer«, OR »Leptina pathways«, OR »Adiponectina pathways/Cáncer«, OR »Obesidad/Cáncer«, OR »IGF-1 pathways«, OR »cáncer a nivel mundial«, OR »metabolismo/obesidad/cáncer«, OR »Respuesta inmunológica/obesidad/cáncer«. Se utilizaron los filtros de búsqueda de tal manera que, se mostraran únicamente aquellos estudios denominados como: ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios descriptivos, serie de casos, reporte de caso, estudios comparativos, metaanálisis o revisiones sistemáticas, entre otros.

Producto de la búsqueda en las bases de datos se obtuvieron estudios publicados entre enero de 2006 y julio de 2021 realizados con ratas y humanos, obteniendo un total de 150 artículos, los cuales

fueron de tipo observacional, descriptivos, comparativos y ensayos clínicos, de los cuales se aceptaron 76 de ellos. Para el procedimiento se incluyeron los estudios observacionales o experimentales que incluyeran a pacientes con obesidad o síndrome metabólico que, además desarrollaron algún tipo de cáncer y alteraciones a nivel genotípico que predispongan a estimular la progresión y el crecimiento celular mediado por citoquinas y hormonas, así como la participación de los receptores transmembranales como actores de inicio de la cascada metabólica intracelular que estimularía posteriormente la aparición de neoplasias malignas.

El análisis se basó en la relevancia de la fijación de moléculas extra e intracelulares que han sido producidas por estímulos de índole inflamatorio (citoquinas proinflamatorias) o por secreción del tejido adiposo como leptina y adiponectina en condiciones de obesidad, que entre otras, determina el estado inflamatorio, activación de los receptores celulares, creación de especies reactivas de oxígeno y posterior daño al ADN, como activación de vías desencadenantes de mitosis y evasión de la apoptosis. Se revisó la bibliografía de cada estudio seleccionado en busca de otros artículos relevantes. Así las cosas, se incluyeron artículos en español, inglés y otros idiomas.

## Resultados

La obesidad es un factor predisponente para el desarrollo de diversas patologías, así como un actor fundamental en el síndrome metabólico. El estado inflamatorio crónico en aquellos pacientes con un IMC >30 Kg/m<sup>2</sup> los predispone al desarrollo de neoplasias mediante la activación de rutas metabólicas mediadas por citocinas como la IL-6, IL-17 y el TNF- $\alpha$ ; y hormonas como la leptina, adiponectina y IGF-1. Las señales enviadas por estos mediadores generan una alteración de la homeostasis en el paciente con SM que, en consecuencia, influye en el inicio y progresión de distintos tipos de cáncer.

La asociación encontrada entre pacientes con SM y la posterior aparición de neoplasias está mediada principalmente por el sistema inmunológico, seguido de esto, las hormonas producidas a nivel adipocitario son el detonante para la proliferación celular descontrolada y la evasión de las vías apoptóticas. En efecto, los pacientes que cursan con síndrome metabólico se encuentran predispuestos a la aparición de cáncer colorrectal, de páncreas, de hígado, de conducto biliar intrahepático, de cuello uterino y de mama. Adicionalmente, se encontró que los pacientes con fenotipo DM2 tienen tendencia, además de los cánceres mencionados, a desarrollar cáncer de vejiga, endometrial, próstata y linfoma no Hodgkin.

Cabe destacar la participación de la adiponectina en el desarrollo y progresión del cáncer de mama ER+ mediante la estimulación de los receptores AdipoR1/APPL1, IGF-1/mER y C-Src, y la consecuente activación de las vías MAPK. Por otra parte, se encontró que es capaz de activar el mTOR, que a su vez estimula el protooncogén tirosina quinasa p70S6K.

La activación del mTOR en pacientes obesos o con SM ha mostrado relevancia en la aparición de neoplasias malignas a nivel cervical, en el tejido glandular mamario, en los ovarios y en el trayecto colónico, especialmente en el sigmoideo.

Diversos análisis han demostrado la actividad de la leptina como un potencial activador de las vías JAK2/STAT3, MAPK, PI3K/AKT para generar un estado proinflamatorio mediante la activación de las células mononucleares y el mantenimiento de la proliferación celular.

Aquellos pacientes con SM caracterizado por resistencia a la insulina generan un estado de hiperactividad del IGF1-R para la posterior activación de las rutas mediadas por PI3K, RAS y AKT, lo que culminará en procesos proliferativos celulares y en la activación de genes como el HIF-1 $\alpha$ , contribuyendo al proceso angiogénico tumoral.

Las vías RAS están ligadas a la progresión de adenocarcinoma a carcinoma mediante el gen K-RAS mutado en pacientes obesos, que envía señales a través de MAPK y provoca una disminución de la apoptosis cuando es activado por EGF.

## Conclusiones

La obesidad, la hipertensión arterial, la DM y las dislipidemias encabezan la lista de las enfermedades crónicas no transmisibles con una alta tasa de morbimortalidad en el ámbito mundial, convirtiéndose así en uno de los principales problemas de salud pública. Estas enfermedades están estrechamente relacionadas con la incidencia del síndrome metabólico. La ardua búsqueda bibliográfica realizada para nuestro estudio demuestra que se debe tener en cuenta que el síndrome metabólico y la obesidad son factores de riesgo que podrían influir en el desarrollo de diversos tipos de tumores.

La activación de vías metabólicas que desencadenan procesos cascada abajo, como las del metabolismo MAPK, capaces de activar el mTOR y estimular la tirosina quinasa P70S6K, proceso mediado por la disminución de la adiponectina y el aumento de la leptina, se ha visto implicada en procesos neoplásicos de la mama. Las vías JAK2/STAT2 y PI3K/AKT coordinan los procesos de proliferación, diferenciación, supervivencia, migración e invasión cuando son estimuladas. El estado de hiperactividad del IGF1-R en pacientes insulinoresistentes activa rutas mediadas por PI3K, RAS y AKT, que culminan en la inhibición del p53, GSK3 $\beta$  y TSC 1/2, con la consecuente inhibición de la apoptosis, aumento del metabolismo de la glucosa y activación del ciclo celular, con posterior aumento de la síntesis proteica. Además, las rutas mediadas por este receptor incrementan la expresión del NF- $\kappa$ B, lo que inicia la neoangiogénesis con el fin de perpetuar la nutrición y el crecimiento tumoral. Las vías RAS están estrechamente ligadas a la progresión de adenocarcinoma a carcinoma, y esto está determinado por la mutación del gen K-RAS. Todas estas vías interceden de alguna manera en la proliferación celular aberrante, la activación de oncogenes, la angiogénesis tumoral y un estado proinflamatorio, lo que da paso a la instauración de cáncer en órganos como el hígado, los pulmones, el colon, la mama, el cuello uterino, el endometrio, los ovarios, el páncreas, entre otros.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Referencias

1. Gil JC, Loredo L De, Ramos DO, Lúquez H, Piña C, Bruce HG, et al. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. 2010;18(1):25–44.
2. Secretan BL, Scocciati C, Loomis D, Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–8. doi: 10.1056/NEJMs1606602.
3. World Health Organization. 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. 2008. 45 páginas. ISBN 978 92 4 159741 8.
4. Rojas AA, Guerra Y, Guerra R, Sánchez AI, Moreno Y. Factores de riesgo del síndrome metabólico en adolescentes de San Juan y Martínez. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2020;24(2):178–85.
5. Arrunátegui-Correa V. Despistaje de diabetes mellitus tipo 2 en una población adulta urbana del distrito de Coishco, Ancash, Perú. *Rev Medica Hered*. 2015;26(3):173.
6. Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752–70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
7. Rousseau MC, Parent MÉ, Pollak MN, Siemiatycki J. Diabetes mellitus and cancer risk in a population-based case-control study among men from Montreal, Canada. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2105–9. doi: 10.1002/ijc.21600.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1674–85. doi: 10.2337/dc10-0666.
9. Suba Z. Interplay between insulin resistance and estrogen deficiency as co-activators in carcinogenesis. *Pathol Oncol Res*. 2012;18(2):123–33. doi: 10.1007/s12253-011-9466-8.
10. Eketunde AO. Diabetes as a Risk Factor for Breast Cancer. *Cureus*. 2020;12(5):10–3. doi: 10.7759/cureus.8010.
11. Isabel V. La ilustración científica: Una necesidad para favorecer la divulgación científica en redes sociales. 2021; 14 (176): 28-31.
12. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3(11):2011–30. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
13. Vera A, Hernández B, Ramírez L, Campos F, Becerra L. Documento guía Alimentación saludable. *Aliment Saludab* [Internet]. 2013;45. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/SNA/Guia-Alimentacion-saludable.pdf>
14. Rivas-Castro A, Leguísamo-Peñate I, Puello-Viloria Y. Estilo de vida en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II de una institución de salud en Santa Marta, Colombia, 2017. *Duazary*. 2020;17(4):55–64.
15. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Instituto Nacional de Cancerología-ESE, Colombia. Cifras y estimaciones de cáncer en el mundo; octubre 2018; actualización 2020. [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>.

16. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060–71. doi: 10.1002/ijc.29670.
17. Mejía W, Castro C, Umaña A, de Castro C, Riveros T, Sánchez-Gómez M. Insulin-like growth factor receptor I signaling in a breast cancer cell line. *Biomedica*. 2010;30(4):551–8.
18. Seidell JC. Epidemiology - Definition and classification of obesity. In Kopelman P, D Caterson I, H Dietz W, editors, *Clinical Obesity in Adults and Children*. Oxford: Blackwell Publishing. 2005. p. 3-11. (2nd edition; 2).
19. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet [Internet]*. 2011;378(9793):815–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60814-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60814-3)
20. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. *Lancet [Internet]*. 2011;378(9793):804–14. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
21. Keaver L, Webber L, Dee A, Shiely F, Marsh T, Balanda K, et al. Application of the UK foresight obesity model in Ireland: The health and economic consequences of projected obesity trends in Ireland. *PLoS One*. 2013;8(11): e79827. doi: 10.1371/journal.pone.0079827.
22. Carvajal C. Tejido adiposo, Obesidad e Insulinorresistencia. *Med Leg costa rica*. 2015;32(2).
23. Manzur F, Alvear C, Alayón AN. Adipocitos, obesidad visceral, inflamación y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol [Internet]*. 2010;17(5):207–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633\(10\)70243-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0120-5633(10)70243-6)
24. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: A review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547–94. doi: 10.1210/er.2011-1015.
25. Lopez C. Asociación genética con indicadores de síndrome metabólico en adolescentes sedentarios con sobrepeso. *Rev Mex Investig en Cult Física y Deport [Internet]*. 2018;8(10):2–16. Available from: <http://revista.ened.edu.mx/index.php/revistaconade/article/view/161>
26. Marcos A, Nova E, Montero A. Changes in the immune system are conditioned by nutrition. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:S66–9. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601819.
27. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11(8):327–32. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00301-5.
28. Muñoz M, Mazure RA, Culebras JM. Obesity and the immune system. *Nutr Hosp*. 2004;19(6):319–24.
29. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: An endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013;9(2):191–200. doi: 10.5114/aoms.2013.33181.
30. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):329–39. doi: 10.1079/pns200194.

31. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141–50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
32. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose Tissue in Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance: Cells, Cytokines, and Chemokines. *ISRN Inflamm.* 2013;2013:1–12. doi: 10.1155/2013/139239.
33. Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity. *Nat Immunol* [Internet]. 2012;13(8):707–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2343>
34. Kammoun HL, Kraakman MJ, Febbraio MA. Adipose tissue inflammation in glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2014;15(1):31–44. doi: 10.1007/s11154-013-9274-4.
35. Álvarez-Castro P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Córdido F. Funcion endocrina en la obesidad. *Endocrinol y Nutr.* 2011;58(8):422–32. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.05.015
36. Costa B, Cabré JJ, Martín F. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes. ¿Qué se oculta bajo la punta del iceberg? *Atención Primaria* [Internet]. 2003;31(7):436–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567\(03\)79204-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6567(03)79204-X)
37. Rocculi MT, Mercuri M, Ross AM. Sobrepeso , obesidad y síndrome metabólico . Estado de situación del paciente oncológico en nuestro medio. 2020; 84(1):13–8.
38. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(3):173–9. doi: 10.1159/000443743.
39. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer.* 2008;44(2):293–7. doi: 10.1016/j.ejca.2007.11.005.
40. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402–11. doi: 10.2337/dc12-0336.
41. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
42. Gallagher EJ, LeRoith D, Karnieli E. The Metabolic Syndrome—from Insulin Resistance to Obesity and Diabetes. *Med Clin North Am* [Internet]. 2011;95(5):855–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2011.06.001>
43. Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2007;121(4):856–62. doi: 10.1002/ijc.22717.
44. Campbell PT, Jacobs EJ, Newton CC, Gapstur SM, Patel A V. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care.* 2012;35(9):1835–44. doi: 10.2337/dc12-0002
45. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: Disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. *Diabetes Care.* 2015;38(2):264–70. doi: 10.2337/dc14-1996.

46. Song S, Wang B, Zhang X, Hao L, Hu X, Li Z, et al. Long-term diabetes mellitus is associated with an increased risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(7):1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134321>
47. Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer*. 2012;130(7):1639–48. doi: 10.1002/ijc.26165.
48. Keaney JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(3):434–9. doi: 10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11.
49. Yu H, Berkel H. Insulin-like growth factors and cancer. *J La State Med Soc*. 1999;151(4):218–23.
50. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):48–60. doi: 10.1093/jnci/djn415.
51. Andò S, Gelsomino L, Panza S, Giordano C, Bonofiglio D, Barone I, et al. Obesity, leptin and breast cancer: Epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Cancers (Basel)*. 2019;11(1):1–27. doi: 10.3390/cancers11010062.
52. Naimo GD, Gelsomino L, Catalano S, Mauro L, Andò S. Interfering Role of ER $\alpha$  on Adiponectin Action in Breast Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:66. doi: 10.3389/fendo.2020.00066..
53. Mauro L, Naimo GD, Gelsomino L, Malivindi R, Bruno L, Pellegrino M, et al. Uncoupling effects of estrogen receptor  $\alpha$  on LKB1/AMPK interaction upon adiponectin exposure in breast cancer. *FASEB J*. 2018;32(8):4343–55. doi: 10.1096/fj.201701315R.
54. Horst D, Chen J, Morikawa T, Ogino S, Kirchner T, Shivdasani RA. Differential WNT activity in colorectal cancer confers limited tumorigenic potential and is regulated by MAPK signaling. *Cancer Res*. 2012;72(6):1547–56. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3222.
55. Müller CB, De Bastiani MA, Becker M, França FS, Branco MA, Alves Castro MA, et al. Potential crosstalk between cofilin-1 and EGFR pathways in cisplatin resistance of non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(6):3531–9. doi: 10.18632/oncotarget.3471.
56. Lo CW, Chen MW, Hsiao M, Wang S, Chen CA, Hsiao SM, et al. IL-6 trans-signaling in formation and progression of malignant ascites in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2011;71(2):424–34. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1496.
57. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation and progression. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(18):5177–90. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5177.
58. Roslan NH, Makpol S, Mohd Yusof YA. A review on dietary intervention in obesity associated colon cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2019;20(5):1309–19. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1309.
59. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6 - A key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1248–53. doi: 10.7150/ijbs.4614.