

# INSULINA / FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA EN LA RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER.

*Jorly Mejia-Montilla<sup>1</sup>, Nadia Reyna-Villasmil<sup>1</sup>, Andreina Fernández-Ramírez<sup>1</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2023;21(1): 20-30

## RESUMEN

La diabetes mellitus (DM) y el cáncer son enfermedades comunes y complejas. Estudios epidemiológicos han establecido una estrecha relación entre estas enfermedades, pero han sido incapaces de establecer una relación causal. Los mecanismos moleculares de la relación aún no están claros en gran medida y la heterogeneidad de ambas condiciones complica la interpretación de los resultados. La regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas fisiológicas de glucosa es realizada principalmente por la insulina y los factores de crecimiento similares a la insulina. El sistema de señalización celular tiene un papel fundamental en la fisiología normal, regulando varios procesos celulares asociados con la oncogénesis. Las alteraciones cuantitativas y/o cualitativas de la insulina, de los factores de crecimiento similares a la insulina y de sus receptores y proteínas de unión, observadas en la diabetes mellitus, tienen un papel importante en el desarrollo del cáncer. Los cambios producidos por la hiperglucemia y la hiperinsulinemia pueden intensificar la proliferación e inhibir la apoptosis celular, así como inducir alteraciones en los procesos celulares, como inhibición de la síntesis de diferentes proteínas reguladoras, que llevan a la aparición de neoplasias malignas. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia del papel de la insulina y de los factores de crecimiento similares a la insulina en la interrelación entre DM y cáncer.

**Palabras clave:** Insulina; factor de crecimiento similar a la insulina; diabetes mellitus; cáncer.

## INSULIN AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR IN THE RELATIONSHIP BETWEEN DIABETES MELLITUS AND CANCER.

### ABSTRACT

Diabetes mellitus and cancer are common and complex diseases. Epidemiological studies have established a close relationship between these diseases, but have been unable to establish a causal relationship. The molecular mechanisms of the relationship are still largely unclear, and the heterogeneity of the two conditions complicates the interpretation of the results. Regulation of carbohydrate metabolism and maintenance of physiological blood glucose concentrations is performed primarily by insulin and insulin-like growth factors. The cell signaling system plays a fundamental role in normal physiology, regulating several cellular processes associated with oncogenesis. Quantitative and/or qualitative alterations in insulin, insulin-like growth factors and their receptors and binding proteins, observed in diabetes mellitus, play an important role in cancer development. The changes produced

---

Artículo recibido en: mayo 2022. Aceptado para publicación en: diciembre 2022.  
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

by hyperglycemia and hyperinsulinemia can intensify proliferation and inhibit cell apoptosis, as well as induce alterations in cellular processes, such as inhibition of the synthesis of different regulatory proteins, leading to the appearance of malignant neoplasms. The objective of this review is to evaluate the evidence for the role of insulin and insulin-like growth factors in the relationship between diabetes mellitus and cancer.

**Keywords:** Diabetes mellitus; insulin; insulin-like growth factor; cancer.

## INTRODUCCIÓN

Tanto el cáncer como la diabetes mellitus (DM) están entre las patologías más comunes y su incidencia aumenta anualmente. Más de 460 millones de personas entre 20 y 79 años DM y cerca de 250 millones desconocen que padecen esta enfermedad, por lo que no reciben tratamiento adecuado y tienen alto riesgo de desarrollar complicaciones secundarias de la enfermedad. Por otra parte, alrededor de 370 millones de personas presentan intolerancia glucosada<sup>1</sup>.

Junto con el aumento de la frecuencia de DM, existe una tendencia ascendente, constante y similar en las patologías oncológicas. Según la Organización Mundial de la Salud, en 2018 se registraron 18 millones de casos de cáncer en todo el mundo, y para 2040 los expertos pronostican un aumento de la incidencia que superará los 29 millones de casos por año<sup>2</sup>. Las enfermedades oncológicas, junto con las cardiovasculares, continúan siendo las patologías con mayor tasa de mortalidad<sup>3</sup>.

El aumento de la supervivencia global de los pacientes con patologías oncológicas, junto al aumento de la eficacia terapéutica en las últimas dos décadas, ha provocado el aumento de la cantidad de pacientes que viven con dos o más enfermedades crónicas, y la DM es una de las más comunes e importantes. En este sentido, existe creciente interés por el estado de multimorbilidad, ya que puede asociarse a resultantes clínicos peores, mayor mortalidad, aumento de los costos de atención médica y la mayoría de los pacientes con múltiples morbilidades están en edad laboral<sup>4</sup>. Según los datos sobre prevalencia de DM y neoplasias malignas obtenidos por un meta-análisis, la DM podría asociarse con aproximadamente 280.000 casos de cáncer en todo el mundo<sup>5</sup>. En sujetos diabéticos, la incidencia

de cáncer es generalmente 15% a 30% superior comparado con personas sin DM<sup>6</sup>.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia del papel de la insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina en la interrelación entre DM y cáncer.

## RELACIÓN ENTRE DIABETES MELLITUS Y CÁNCER.

Las concentraciones sanguíneas elevadas de glucosa tienen efectos estimulantes sobre la proliferación tumoral<sup>7</sup>. Existe fuerte correlación entre la DM y la carcinogénesis. Sin embargo, dado que la proporción entre DM tipo 2 y tipo 1 es aproximadamente de 10:1 y que las neoplasias malignas aparecen más frecuentemente en personas mayores (entre las cuales la DM tipo 1 es menos común), es posible suponer que la mayoría de los tumores neoplásicos aparecen en diabéticos tipo 2, y la asociación entre esta y el cáncer es más fuerte comparado con la DM tipo 1<sup>2,5</sup>.

La evidencia epidemiológica indica que los diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer (hígado, páncreas, endometrio, colon, recto, mama y vejiga)<sup>8</sup>. Varios estudios han reportado que el riesgo de cáncer de páncreas aumenta en los diabéticos tipo 2 hasta en 80%<sup>9,10</sup>. Además, los pacientes con DM tipo 2 en los primeros 4 y 5 años tienen un riesgo 50% mayor de desarrollar neoplasias malignas de páncreas comparado con personas con DM de mayor duración<sup>9</sup>. Un estudio reveló mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres con DM tipo 2, lo que respaldaría la hipótesis que la DM es un factor de riesgo independiente para este tipo de cáncer<sup>11</sup>. Otros estudios han demostrado asociación entre el diagnóstico de DM y cáncer de ovario, colorrectal, hepático y renal<sup>12-14</sup>. También existe evidencia de

la relación entre DM y desarrollo / pronóstico de tumores de cabeza y cuello<sup>15</sup>. Además, la diabetes está asociada con mayor riesgo de muerte por varios tipos de cáncer, especialmente el de origen hepático<sup>6</sup>. Otra investigación encontró que el aumento en las concentraciones sanguíneas de glucosa tenía una asociación lineal con la mortalidad por tumores malignos de todas las localizaciones<sup>16</sup>. Los datos indican que algunos medicamentos para tratar la hiperglucemia están asociados con mayor o menor riesgo de desarrollar tumores malignos, especialmente en poblaciones con riesgo de cáncer<sup>10,17</sup>.

No obstante, existen estudios que no confirman la asociación entre DM y mayor riesgo de desarrollar cáncer. Una investigación previa no encontró mayor riesgo de cáncer gástrico en diabéticos<sup>18</sup>. Un estudio que analizó la incidencia de cáncer y los valores de hemoglobina glucosilada, y con control de varios factores de confusión (demográficos, sociales y clínicos) no logró identificar asociación independiente entre los indicadores estudiados, con excepción del cáncer pancreático. Sin embargo, demostró una asociación inversa entre los valores de hemoglobina glucosilada y cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Con base en estos resultados, los autores dudan que exista asociación directa entre hiperglucemia y riesgo de neoplasias malignas<sup>19</sup>.

Los resultados de diferentes estudios indican la complejidad de la asociación entre DM y el riesgo de desarrollar cáncer. Tanto los factores de riesgo generales (edad, sexo, peso corporal, alimentación, actividad física, tabaquismo y consumo de alcohol) como los asociados al tratamiento de la DM y los posibles mecanismos biológicos (que aún son desconocidos), pueden contribuir al aumento de la mortalidad de pacientes con DM y cáncer. Ambas patologías tienen múltiples causas, tanto genéticas como por alteración del funcionamiento del sistema regulador hormonal-metabólico<sup>17</sup>. En la actualidad, hiperglucemia, hiperinsulinemia, inflamación y desequilibrio del sistema de hormonas sexuales son las principales causas probables que vinculan la DM con el cáncer<sup>6,20</sup>.

La hiperglucemia es el rasgo característico del grupo de alteraciones metabólicas relacionadas con la DM. En la DM tipo 1 (5% a 10% de los diabéticos) ésta es secundaria a deficiencia absoluta de la secreción de insulina endógena y necesidad absoluta de insulina exógena, lo que produce concentraciones sanguíneas más altas de insulina circulante, como efecto del tratamiento, comparado con la secreción endógena. En la DM tipo 2 (90%-95% de los diabéticos), la hiperglucemia es debida a insulinoresistencia de los tejidos periféricos que coexiste durante mucho tiempo con la hiperinsulinemia. Esto lleva a desequilibrio en la regulación en el sistema glucosa, insulina, factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) y sus receptores<sup>20</sup>.

## SISTEMA DE SEÑALIZACIÓN DE INSULINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA.

La regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas fisiológicas de glucosa es realizada principalmente por la insulina, que asegura la captación celular y el uso de la glucosa por los tejidos diana (hígado, músculo, tejido adiposo). El sistema IGF también participa en el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa y regulación del crecimiento. En condiciones fisiológicas, la hormona del crecimiento (GH) controla la expresión del factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) en las células hepáticas, así como la secreción local de IGF. Actuando de forma autocrina / paracrina, factores de crecimiento controlan los efectos globales de la GH. El factor de crecimiento similar a la insulina-2 (IGF-2) es expresado en modo predominante antes del nacimiento y tiene un papel fundamental en el crecimiento fetal<sup>21</sup>. La deficiencia de estos factores produce baja estatura, mientras que el exceso conlleva a visceromegalia característica de los pacientes con acromegalia<sup>22</sup>.

Además de la regulación del crecimiento, los IGFs controlan la proliferación, diferenciación, supervivencia y apoptosis celular<sup>23,24</sup>. Los efectos metabólicos y mutagénicos de la insulina

están mediados por la unión a sus receptores en la superficie de las células diana. La pérdida de sensibilidad de estas células a la acción fisiológica de la insulina (insulinorresistencia) lleva a alteración de la captación celular de glucosa, resultando en hiperglucemia y aumento compensatorio de la producción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas para intentar restaurar la homeostasis de la glucosa. El aumento de la producción de insulina estimula la síntesis de IGF-1 en los hepatocitos<sup>23</sup>.

La insulina y los IGFs, que tienen alto grado de homología, se unen a los receptores de membrana de la familia de receptores de tirosina quinasa en las células diana, cuyo origen es un gen común. Cada receptor de insulina (RI) es un dímero con dos isoformas, RI-A e RI-B. La expresión de estas isoformas está regulada durante el desarrollo y es específica para cada tejido. La isoforma RI-A es predominantemente en tejidos embrionarios y fetales, regulando el crecimiento por transmisión de señales mutagénicas, mientras que la isoforma RI-B es predominante en los tejidos diana de la insulina (hígado, tejido adiposo y músculo), regulando los efectos metabólicos. Las isoformas de RI difieren desde el punto de vista funcional. La relación RI-A / RI-B anormalmente elevada en las células musculares de pacientes con distrofia miotónica puede ser la causa de la insulinorresistencia observada en estos pacientes<sup>25</sup>.

La insulina y los receptores de IGF-1 pueden formar receptores híbridos a partir de las isoformas RI-A, RI-B, IGF-1R (receptor de IGF-1), lo que conduce a cambios complejos y regulación específica de las vías de señalización metabólica y oncogénica de la insulina e IGF<sup>25,26</sup>. La complejidad de este aspecto se suma a la multitud de ligandos. Tanto la insulina como los IGF-1 e IGF-2 son capaces de unirse a todos los receptores con diferentes afinidades por cada receptor. El RI tiene 100 veces mayor afinidad por la insulina, que por el IGF-1, la afinidad del IGF-1R por el IGF-1 es 1000 veces mayor que por la insulina y la isoforma RI-A se une con alta afinidad a la insulina, IGF-2 y proinsulina<sup>23,26,27</sup>. En condiciones fisiológicas, la insulina interactúa principalmente con los recep-

tores RI-A, RI-B e híbridos RI-A / RI-B, mientras que el IGF-1 utiliza los híbridos IGF-1R e IR / IGF-1R. IGF-2 se une a IGF-1R y a RI-A, así como a los receptores híbridos IGF-1R / RI-A, mientras que su afinidad por RI-B disminuye. El IGF-2 es selectivo para la isoforma RI-A. Además, el IGF-2 también puede unirse al receptor IGF-2R que carece del dominio de tirosina quinasa y funciona como receptor señuelo para inhibir la señalización dependiente de IGF-2 a través de los receptores RI e IGF-1R<sup>21,25,26</sup>.

La interacción de insulina e IGF con los receptores RI e IGF-1R comienzan la cascada de reacciones de fosforilación de proteínas intracelulares y elementos lipídicos, lo que lleva a la regulación de diferentes vías de señalización. En condiciones fisiológicas, exposición a RI-B e IGF-1R / RI-B regulan el metabolismo, mientras que tanto RI-A como IGF-1R / RI-A actúan en las vías mutagénicas. La activación del IGF-1R, dependiendo de las condiciones, regula las vías de señalización metabólica u oncogénica y muestra potente actividad anti-apoptótica<sup>26</sup>.

Los principales mediadores de la regulación de la insulina e IGF sobre el metabolismo de la glucosa y la mutagénesis, en la mayoría de las células, son las proteínas IRS y las adaptadoras de la señalización, que activan las vías de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) y la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), respectivamente, y tienen un papel importante en las respuestas celulares a la estimulación RI e IGF-1R. A pesar de la marcada homología de las proteínas de la familia IRS y la activación de diferentes vías de señalización similares, los resultados funcionales de la señalización por IRS-1 / IRS-2 son diversos<sup>26</sup>.

El evento central es la activación de la proteína quinasa B (AKT) por la fosfatidilinositol-3-quinasa, por el cual se produce la regulación de los efectos metabólicos de la insulina y IGF. Esto se logra a través del control de la captación celular de glucosa para alcanzar la homeostasis, inducción de glucólisis, regulación negativa del metabolismo de glucógeno, lipogénesis, gluconeogénesis y regulación de la actividad

del complejo de rapamicina de mamíferos 1 (mTORC1), que interviene en la regulación de la lipogénesis / lipólisis. A través de la vía PI3K-AKT y mTORC1, también aparecen algunos de los efectos oncogénicos de la insulina: desactivación y degradación del factor de transcripción FOXO, que evita la detención del ciclo celular, suprime el proceso de apoptosis y la acumulación de ciclina D1 en el núcleo celular, que regula la transición de fase celular G1/S<sup>23,26</sup>.

Los efectos oncogénicos (crecimiento, proliferación, diferenciación y supervivencia celular) están mediados por la activación de la vía de señalización RAS / MAPK / ERK. Múltiples ciclos de retroalimentación e intersecciones de las vías PI3K / AKT / mTOR y RAS / MAPK / ERK regulan en forma dinámica los efectos específicos sobre el metabolismo y la proliferación celular de cada tejido<sup>23,26</sup>. Ahora es evidente que el modelo clásico de activación del IGF-1R/RI con el inicio de una respuesta única de señalización a través de las vías PI3K / AKT y RAS / MAPK / ERK, independientemente de la composición del receptor y del ligando activador, está muy simplificado. Las respuestas de señalización posteriores están afectadas por diferentes factores: afinidad de unión ligando-receptor, diferencia en la unión de los sustratos proteicos subyacentes al receptor (dependiendo de la combinación ligando-receptor), diferentes cinéticas de internalización y reciclaje del receptor (dependiendo del ligando), combinación de receptores involucrados y localización de receptores en varios dominios<sup>28</sup>.

En humanos, la insulina actúa exclusivamente en forma sistémica, regulando el metabolismo, mientras que los IGFs actúan tanto en forma sistémica como local, de manera autocrina / paracrina<sup>21,26</sup>. Su vida media y biodisponibilidad en la circulación y fluidos tisulares están regulados por seis tipos de proteínas de alta afinidad que se unen a IGF (IGFBP1-6). Estas tienen un papel clave en la regulación de la señalización de IGF, limitando su expresión e interacciones con los receptores, especialmente con los RI<sup>29,30</sup>. Más del 75% de IGF-I en sangre circula como un complejo con IGFBP-3 y una sub-unidad estable, lo que

limita su circulación en el lecho vascular. Cuando se produce la disolución, aparece un complejo binario de IGF / IGFBP, que abandona el lecho vascular y cruza el endotelio para interactuar con el receptor del tejido diana. Menos del 1% del IGF está libre y es considerado bioactivo<sup>21</sup>.

El mecanismo fisiológico más importante para la liberación de IGF unido con IGFBP son los dominios enlazadores no conservativos que contienen proteasas específicas que reducen la afinidad de la unión. Las proteasas son específicas de cada tejido y regulan localmente la liberación de IGF para unirse al receptor. Aunque los miembros de la familia IGFBP comparten homología significativa (dominios N- y C-terminal), cada uno tiene características estructurales únicas que les permiten desempeñar diferentes roles. Los genes de IGFBP tienen diferentes tipos de regulación y patrones de expresión<sup>21,30</sup>.

Diferentes estudios demuestran que las IGFBPs generalmente pueden unirse a los IGFs con igual o mayor afinidad que el receptor de IGF-1R y, por lo tanto, inhiben la señalización de los IGFs en los tejidos a través del secuestro de los ligandos. Sin embargo, varios IGFBPs mejoran la acción de los IGF al unirse a proteoglicanos en la membrana de la célula diana y/o componentes de la matriz extracelular, lo que lleva a concentración local del IGF, mediante la separación proteolítica de IGFBP y unión del IGF a IGF-1R<sup>21,31</sup>. Además, algunas IGFBPs pueden unirse a sus propios receptores o trasladarse al núcleo de algunos tipos celulares, donde pueden realizar funciones independientes al IGF, interactuando con receptores nucleares, modulando la transcripción de genes y otros factores de crecimiento<sup>21,24</sup>. Los estudios experimentales de pérdida de función de los genes, aunque proporcionan poca información sobre las funciones fisiológicas de las IGFBPs, han demostrado alto grado de redundancia funcional y/o presencia de mecanismos genéticos compensatorios. Esto puede explicar la falta de fenotipos significativos en ratones que carecen de los genes para IGFBPs individuales y el hallazgo de que los animales pueden sobrevivir incluso sin tres de las seis proteínas. Es probable que la

existencia de múltiples IGFs contribuya al ajuste más fino de la regulación de la señalización en la red de IGFs en ciertos tipos celulares, así como en diversas condiciones fisiológicas, estresantes o patológicas<sup>24,31</sup>.

Por lo tanto, el sistema de señalización de insulina e IGFs es un sistema complejo de ligandos homólogos, receptores de membrana y proteínas de unión reguladoras que afecta varias vías de señalización metabólicas y mutágenas. El funcionamiento preciso de este sistema asegura el crecimiento y mantenimiento de la homeostasis en condiciones fisiológicas y la supervivencia del organismo en condiciones de estrés.

## EJE IGF / IGFBP EN DIABETES MELLITUS.

La insulina es el principal regulador de la homeostasis de la glucemia, pero cada vez existe más evidencia que confirma el papel importante en ese proceso del IGF-1, que tiene un efecto metabólico similar a la insulina, así como de la familia IGFBP. La administración exógena de IGF-1 reduce las concentraciones séricas de glucosa y disminuye la insulinoresistencia en personas con y sin DM tipo 2. La IGFBP-1, al interactuar con la IGF-1 libre y unirse a ella, puede regular las concentraciones de glucosa. Basándose en esto, surge la hipótesis de que las diferencias interindividuales en las concentraciones endógenas de IGF-1 e IGFBP pueden ser capaces de modificar el riesgo de desarrollar DM tipo 2<sup>27,32</sup>.

Diferentes investigaciones han demostrado que antes de la aparición clínica de la DM ocurren cambios en el eje hormona de crecimiento / receptor / IGF-1 / IGFBP<sup>32</sup>. En presencia de la insulina, aumenta la expresión hepática del receptor de GH y se activa el eje GH - receptor de GH, lo que lleva a estimulación de la síntesis de IGF-1 y supresión de la producción de IGFBP-1, 2 y 3, lo cual limita la biodisponibilidad de IGF-1 en los tejidos periféricos. Tanto la alteración de la tolerancia a la glucosa como la DM tipo 2 temprana están caracterizadas por hiperinsulinemia e insulinoresistencia. La hiperinsulinemia crónica

está asociada con concentraciones circulantes elevadas de IGF-1 y disminución de las concentraciones de IGFBP-1, 2 y 3. Por lo tanto, la hiperinsulinemia crónica contribuye al aumento de IGF-1 biodisponible<sup>33,34</sup>. Sin embargo, existe evidencia de concentraciones elevadas de IGFBP-1 en diabéticos tipo 2, posiblemente secundario a pérdida de sensibilidad hepática a la insulina, lo cual contribuye a la secreción descontrolada de IGFBP-1<sup>27</sup>.

Los resultados de una serie de estudios que examinaron las concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP-1 e IGFBP-3 en pacientes con DM ofrecen evidencia contradictoria sobre los cambios en el eje IGF / IGFBP y las variables clínicas en diabéticos<sup>27</sup>. Algunas investigaciones han señalado una fuerte asociación entre las concentraciones basales de IGFBP-1, 2, 3 y el IGF-1 libre en diabéticos, lo que indicaría un efecto modulador del eje IGF / IGFBP sobre el riesgo de DM. Los resultados mostraron que las concentraciones de IGFBP-1 e IGFBP-2 tienen fuerte asociación inversa con el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en mujeres. Por otra parte, mientras que las concentraciones de IGFBP-3 están asociadas con mayor riesgo, las concentraciones de IGF-1 libre en diabéticos varían dependiendo de las concentraciones séricas de insulina. Por lo tanto, los componentes del eje IGF pueden desempeñar algún papel en la etiopatogenia de la DM tipo 2<sup>35</sup>. Sin embargo, esta situación se complica por el hecho que la IGFBP tiene actividad independiente de las concentraciones de IGF, incluidos los efectos potencialmente benéficos de IGFBP-1 e IGFBP-2 sobre la captación de glucosa<sup>21,24</sup>. Por el contrario, el IGF-1 puede causar algunos efectos adversos, por ejemplo, promover la proliferación celular, además de su actividad similar a la insulina<sup>26</sup>.

La DM tipo 1 es consecuencia de la destrucción inmunomediada de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que lleva a deficiencia de insulina y concentraciones séricas elevadas de glucosa. Es una de las enfermedades crónicas más común en niños, presentándose generalmente durante las primeras tres décadas de vida. A menudo existen

cambios en el eje GH / IGF-1 en diabéticos tipo 1, especialmente durante la pubertad, cuando las concentraciones fisiológicas normales de IGF-1 alcanzan su punto máximo. Con la disminución de las concentraciones de insulina portal, se produce hipersecreción de hormona de crecimiento en la glándula pituitaria y disminución de la producción hepática de IGF-1, llevando a un estado de resistencia hepática a la GH<sup>36</sup>. Una investigación previa demostró que en adolescentes con DM tipo 1, las concentraciones séricas bajas de IGF-1 aumentaron en la etapa inicial del tratamiento con insulina exógena, pero posteriormente sus valores disminuyeron<sup>37</sup>. Las concentraciones de IGF-1 están afectadas tanto por la efectividad del control glucémico, especialmente durante la pubertad, como por la duración de la DM<sup>36,38</sup>. Sin embargo, en adultos con DM tipo 1, las concentraciones bajas de IGF-1 no muestran asociación con el control glucémico, pero es dependiente de la secreción endógena de insulina<sup>39</sup>.

Con la deficiencia de insulina endógena, la disminución de la concentración sérica de IGF-1 es acompañada de disminución de concentración de IGFBP3 y aumento de IGFBP-1. Los cambios en el perfil de IGFBPs producen modificaciones en la biodisponibilidad de IGF-1 en la DM tipo 1, modulando su bioactividad sanguínea y tisular<sup>38-40</sup>. Estas anomalías no solo potencian la hiperglucemia en diabéticos tipo 1, sino que también contribuyen a la aparición de las complicaciones diabéticas<sup>36,40</sup>.

A pesar de lo anteriormente expuesto sobre el estado del eje IGF / IGFBP en ambos tipos de DM, aún no ha sido posible establecer de manera correcta si la alteración de la regulación del eje es causa o consecuencia del desarrollo de la DM.

## EJE IGF / IGFBP EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER.

Existe evidencia de la importancia del eje IGF / IGFBP en la aparición y desarrollo de gran parte de los tumores malignos sólidos, resistencia a quimio y radioterapia<sup>41</sup>. Los datos epidemiológicos asocian las concentraciones séricas elevadas

de IGF-1 con mayor riesgo de cáncer<sup>42</sup>. Además, se ha demostrado que las personas con acromegalia, enfermedad caracterizada por exceso de GH e IGF-1, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, renal, mamario y tiroideo<sup>43</sup>. Por otra parte, los sujetos con síndrome de Laron, enfermedad caracterizada por resistencia primaria a la GH y deficiencia congénita de IGF-1, no desarrollan neoplasias malignas<sup>44</sup>.

El genotipo maligno es favorecido en gran medida por la alteración de la regulación del eje IGF / IGFBP, caracterizado por: cambios en la biodisponibilidad de los ligandos IGF-1 e IGF-2, sobre expresión de IGF-1R y alteraciones de los efectores de señalización. En la mayoría de los tumores sólidos, los cambios en la regulación del eje no son un factor determinante, sino que puede ser secundario a otros eventos moleculares que afectan la expresión de ligandos y/o receptores. Los cambios en la expresión de los componentes del eje IGF / IGFBP están asociados con mutaciones o expresión aberrante de reguladores de la transcripción, en particular, por cambios de los genes supresores de tumores (BRCA1, WT1, VHL y TP53) que activan el IGF-1R. Además, el p53 regula la expresión de otros componentes del sistema IGF, incluyendo INSR, IGF-2 e IGFBP3. La activación aberrante del eje IGF produce cambios en la biodisponibilidad de IGF, que es causado por la sobre expresión de algunas metaloproteinasas que actúan en forma específica sobre varias IGFBPs (en especial IGFBP-3 e IGFBP-4)<sup>45</sup>.

Los cambios en el sistema de control de la insulina y sus receptores también tienen un papel importante. Varios estudios han demostrado que la hiperglucemia sola no causa el desarrollo de tumores en ausencia de hiperinsulinemia, lo que indica el papel clave de las altas concentraciones de insulina en pacientes con DM y obesidad en la aparición y progresión del cáncer<sup>46</sup>. La hiperinsulinemia crónica promueve aumento en las concentraciones de IGF-1 biodisponible (aumento en las concentraciones de IGF-1 y disminución de las concentraciones de IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-3), así como aumento de la formación de

RI híbridos e IGF-1R, aumentando el potencial oncogénico<sup>33,34</sup>.

El IGF-1R a menudo es sobre-expresado en células potencialmente malignas, ya que tiene fuerte actividad anti-apoptótica que promueve la supervivencia celular. El aumento de la expresión tumoral de IGF-1R es considerado una adaptación crítica que permite a las células transformadas proliferar rápidamente y progresan a lo largo del ciclo celular<sup>27</sup>. En un estudio de mujeres con cáncer de mama, las pacientes con DM tipo 2 mostraron mayor expresión de IGF-1R comparado con las pacientes sin DM, así como mayor expresión en tumores de mama Her2 negativos. Esto sugiere que IGF-1R puede ser un mecanismo alternativo de la vía de señalización de PI3K / AKT / mTOR en este tipo de pacientes<sup>47</sup>. Resultados similares han sido reportados en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y antecedentes de DM<sup>48</sup>. La unión de IGF-1R al ligando apropiado (por ejemplo, IGF-1, IGF-2 o insulina) activa diferentes vías de señalización que regulan el metabolismo, proliferación, apoptosis y migración de células malignas<sup>49</sup>. Mientras que el IGF-1R es expresado de forma ubicua y puede activar las vías proliferativas y anti-apoptóticas, la expresión de la isoforma RI-A es sobre-expresada en las células transformadas que se dividen rápidamente<sup>23</sup>. La acumulación de RI híbridos e IGF-1R también es característica de las células tumorales<sup>33</sup>. Los IGFs tienen afinidad mayor por los híbridos RI / IGF-1R que la insulina, lo que conduce a la ocupación por IGF-1 y mayor proliferación de células que expresan ambos receptores. Los principales efectores del RI / IGF-1R son la señalización de PI3K / AKT y MAPK.

En condiciones fisiológicas, la interacción de la insulina con el RI-B conduce a estimulación de PI3K / AKT / mTORC1, llevando a una cascada anabólica. En hiperinsulinemia (asociada a expresión elevada del RI-A) y en células tumorales (alta expresión de RI-A y concentraciones elevadas de IGF-2 secretado por las células tumorales y/o estroma tumoral), la interacción de insulina y/o IGF-2 con RI-A es persistente. La activación del RAS / MAPK / ERK es la causante

de los efectos mutágenos de la insulina, incluida proliferación, supervivencia y migración celular<sup>25</sup>. El desequilibrio entre las cascadas MAPK y PI3K conduce a deterioro del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos diana con activación de la proliferación celular en otros tejidos<sup>50</sup>. Hasta ahora existe evidencia que demuestra una función no canónica de IGF-1R inducida por IGF: el receptor, después de la internalización y endocitosis, se desplaza hacia el núcleo y actúa como factor de transcripción al unirse a regiones reguladoras del ADN<sup>51</sup>.

Uno de los aspectos más importantes de la regulación del eje IGF / IGFBP en el desarrollo de cáncer es la participación de las IGFBPs. Diferentes estudios han identificado varios puntos de acción, a pesar de que las mutaciones de estas proteínas son poco comunes en las neoplasias malignas<sup>29</sup>. Dada la participación de las IGFBPs en la remodelación y proliferación en ciertos tipos celulares, sus acciones fisiológicas puedan ser coordinadas en las células tumorales para promover el crecimiento tumoral<sup>52</sup>. Sin embargo, otras investigaciones han demostrado que el efecto pro- o anti-tumoral depende del contexto celular / tisular y la expresión relativa de receptores, características de la composición de la matriz extracelular, y características de las modificaciones postraduccionales de las propias moléculas, en particular, el nivel de fosforilación.

El efecto predominantemente inhibitorio de las IGFBPs sobre la oncogénesis puede ser explicado por la alta afinidad por IGF-1 y el bloqueo de la unión al receptor IGF-1R. Sin embargo, se han identificado efectos sobre la proliferación, invasión y migración de células tumorales a través de mecanismos dependientes e independientes de la IGF. Los efectos biológicos controversiales de IGFBP-1 están relacionados con el estado de fosforilación: la fosforilación aumenta la afinidad por IGF, inhibiendo su acción y la isoforma que estimula la acción de IGF, no es fosforilada. No obstante, se encontraron efectos probablemente independientes de IGF: sobre-expresión en tejidos de cáncer de mama. En las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal, el IGFBP-1 puede de-

sempeñar un doble papel: supresor de tumores y potenciador de metástasis. El aumento en la expresión de IGFBP-1 en células microgliales, inducido por el factor estimulante de colonias de macrófagos secretado por glioma, es un mediador importante para facilitar la angiogénesis tumoral<sup>53</sup>.

De igual forma, la angiogénesis en modelos de neuroblastoma fue facilitada por la activación del gen VEGF a través de IGFBP-2, que contribuye al proceso de oncogénesis. Las concentraciones circulantes de IGFBP-2 se correlacionan con los marcadores tumorales de agresividad en varios tipos de cáncer<sup>52</sup>. Para IGFBP-3, existe evidencia de un efecto inhibitor predominante de la oncogénesis por mecanismos tanto dependientes como independientes de IGF. Para IGFBP-5 han sido identificados efectos contradictorios sobre el desarrollo tumoral, como para IGFBP-1<sup>29</sup>. Los estudios de IGFBP-6 sugieren que inhibe el crecimiento tumoral por efectos dependientes e independientes de IGF sobre proliferación, supervivencia y angiogénesis tumoral. Esto fue demostrado por su menor expresión en células tumorales comparado con las células normales, incluidas las observaciones de peor pronóstico en pacientes con neoplasias gástricas y nasofaríngeas malignas con concentraciones bajas de IGFBP-6. Por el contrario, los efectos de pro-migratorios independientes podrían favorecer el crecimiento tumoral, por lo que su papel en la oncogénesis aún debe ser definido<sup>52</sup>.

## CONCLUSIONES

Existe gran cantidad de evidencia que demuestra el papel del sistema IGF / IGFR / IGFBP en la asociación entre DM y cáncer. Además, los estudios epidemiológicos proporcionan resultados que indican fuerte asociación positiva entre ambas patologías. No obstante, hasta el momento, la causalidad de esta relación no se ha establecido de forma inequívoca. Se han propuesto posibles mecanismos biológicos que explicarían esta asociación mediante los efectos de la hiperglucemia, hiperinsulinemia e inflamación sobre el proceso de oncogénesis. No obstante, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia son factores claves que aumentan la agresividad clínica de los tumores malignos.

Cada vez existe más evidencia que indica el papel del eje IGF / IGFBP tanto en el mantenimiento normal del metabolismo de la glucosa y los lípidos, como en la patogenia de la DM, de los tumores malignos y la asociación entre ellos. Los IGFs y sus receptores desempeñan un papel importante en la fisiología celular normal, pero tienen un rol decisivo en la supervivencia de las células tumorales. El papel de las IGFBPs es muy complejo, dado por mecanismos dependientes e independientes de IGF. Estos componentes del eje proporcionan regulación precisa de diferentes procesos celulares asociados con la oncogénesis.

A pesar de los estudios de patogenia de ambos tipos de DM y de los tumores malignos, los mecanismos moleculares de asociación en este sistema complejo no están claros. La heterogeneidad de la DM y de las enfermedades oncológicas dificulta las investigaciones, por lo que quedan interrogantes sin respuesta. El riesgo de exposición a largo plazo a concentraciones elevadas de insulina ha sido relativamente poco estudiado y parece estar directamente relacionado con el riesgo de neoplasias malignas asociado tanto con la duración de la DM como con el uso de insulina exógena.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang K, Liu Z, Thong MSY, Dooe D, Arndt V. Higher incidence of diabetes in cancer patients compared to cancer-free population controls: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14:1808. doi: 10.3390/cancers14071808.
2. Shahid RK, Ahmed S, Le D, Yadav S. Diabetes and cancer: risk, challenges, management and outcomes. *Cancers (Basel)* 2021;13:5735. doi: 10.3390/cancers13225735.
3. Wang X, Ding S. The biological and pharmacological connections between diabetes and various types of cancer. *Pathol Res Pract* 2021;227:153641. doi: 10.1016/j.prp.2021.153641.
4. Arreskov AB, Olsen MÅ, Pouplier SS, Siersma V, Andersen CL, Friis S, de Fine Olivarius N. The impact of cancer on diabetes outcomes. *BMC Endocr Disord* 2019;19:60. doi: 10.1186/s12902-019-0377-0.
5. Liu X, Zheng K, Ji W, Zhang W, Li Y, Liu M, Cui J, Li W. Effects of diabetes on inflammatory status and prognosis in

- cancer patients. *Front Nutr* 2022;9:792577. doi: 10.3389/fnut.2022.792577.
6. Bellastella G, Scappaticcio L, Esposito K, Giugliano D, Maiorino MI. Metabolic syndrome and cancer: "The common soil hypothesis". *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:389-397. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.024.
  7. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother* 2018;107:306-328. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.157.
  8. Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:800995. doi: 10.3389/fendo.2022.800995.
  9. Elena JW, Steplowski E, Yu K, Hartge P, Tobias GS, Brotzman MJ, Chanock SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Arslan AA, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control* 2013;24:13-25. doi: 10.1007/s10552-012-0078-8.
  10. Hu Y, Zeng N, Ge Y, Wang D, Qin X, Zhang W, Jiang F, Liu Y. Identification of the shared gene signatures and biological mechanism in type 2 diabetes and pancreatic cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:847760. doi: 10.3389/fendo.2022.847760.
  11. Alsheikh HAM, Metge BJ, Ha CM, Hinshaw DC, Mota MSV, Kammerud SC, Lama-Sherpa T, Sharafeldin N, Wende AR, Samant RS, et al. Normalizing glucose levels reconfigures the mammary tumor immune and metabolic microenvironment and decreases metastatic seeding. *Cancer Lett* 2021;517:24-34. doi: 10.1016/j.canlet.2021.05.022.
  12. Wang L, Zhong L, Xu B, Chen M, Huang H. Diabetes mellitus and the risk of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ Open* 2020;10:e040137. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040137.
  13. Overbeek JA, Kuiper JG, van der Heijden AAWA, Labots M, Haug U, Herings RMC, Nijpels G. Sex- and site-specific differences in colorectal cancer risk among people with type 2 diabetes. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:269-276. doi: 10.1007/s00384-018-3191-7.
  14. Cheng Y, Cheng YX, Liu XY, Kang B, Tao W, Peng D. The effect of type 2 diabetes mellitus on the short-term outcomes and prognosis of stage I-III colorectal cancer: a propensity score matching analysis. *Cancer Manag Res* 2022;14:205-214. doi: 10.2147/CMAR.S347242.
  15. Wang X, Wang H, Zhang T, Cai L, Dai E, He J. Diabetes and its potential impact on head and neck oncogenesis. *J Cancer* 2020;11:583-591. doi: 10.7150/jca.35607.
  16. Islam Z, Akter S, Inoue Y, Hu H, Kuwahara K, Nakagawa T, Honda T, Yamamoto S, Okazaki H, Miyamoto T, et al. Prediabetes, diabetes, and the risk of all-cause and cause-specific mortality in a Japanese working population: Japan Epidemiology collaboration on occupational health study. *Diabetes Care* 2021;44:757-764. doi: 10.2337/dc20-1213.
  17. García-Jiménez C, Gutiérrez-Salmerón M, Chocarro-Calvo A, García-Martínez JM, Castaño A, De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br J Cancer* 2016;114:716-22. doi: 10.1038/bjc.2016.37.
  18. Tseng CH. The relationship between diabetes mellitus and gastric cancer and the potential benefits of metformin: An extensive review of the literature. *Biomolecules* 2021;11:1022. doi: 10.3390/biom11071022.
  19. Peila R, Rohan TE. Diabetes, glycated hemoglobin, and risk of cancer in the UK biobank study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29:1107-1119. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1623.
  20. Wang M, Yang Y, Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World J Diabetes* 2020;11:227-238. doi: 10.4239/wjd.v11.i6.227.
  21. Livingstone C. IGF2 and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:R321-339. <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0231>
  22. Rockstroh D, Pfäffle H, Le Duc D, Rößler F, Schlenz-Schuster F, Heiker JT, Kratzsch J, Kiess W, Lemke JR, Abou Jamra R, Pfäffle R. A new p.(Ile66Serfs\*93) IGF2 variant is associated with pre- and postnatal growth retardation. *Eur J Endocrinol* 2019;180:K1-K13. doi: 10.1530/EJE-18-0601.
  23. Chiefari E, Mirabelli M, La Vignera S, Tanyolac S, Foti DP, Aversa A, Brunetti A. Insulin resistance and cancer: In search for a causal link. *Int J Mol Sci* 2021;22:11137. doi: 10.3390/ijms222011137.
  24. Allard JB, Duan C. IGF-Binding proteins: Why do they exist and why are there so many? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:117. doi: 10.3389/fendo.2018.00117.
  25. Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, Morrione A, Vigneri R. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view. *Endocr Rev* 2017;38:379-431. doi: 10.1210/er.2017-00073.
  26. Lero MW, Shaw LM. Diversity of insulin and IGF signaling in breast cancer: Implications for therapy. *Mol Cell Endocrinol* 2021;527:111213. doi: 10.1016/j.mce.2021.111213.
  27. Kim MS, Lee DY. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins axis in diabetes mellitus. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:69-73. doi: 10.6065/apem.2015.20.2.69.
  28. Liefers-Visser JAL, Meijering RAM, Reyners AKL, van der Zee AGJ, de Jong S. IGF system targeted therapy: Therapeutic opportunities for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2017;60:90-99. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.012.
  29. Song F, Zhou XX, Hu Y, Li G, Wang Y. The roles of insulin-like growth factor binding protein family in development and diseases. *Adv Ther* 2021;38:885-903. doi: 10.1007/s12325-020-01581-x.
  30. Boughanem H, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J, Tinahones FJ, Macías-González M. Potential role of insulin growth-factor-binding protein 2 as therapeutic target for obesity-related insulin resistance. *Int J Mol Sci* 2021;22:1133. doi: 10.3390/ijms22031133.
  31. Clemmons DR. Role of IGF Binding Proteins in Regulating Metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:375-391. doi: 10.1016/j.tem.2016.03.019.

32. Hjortebjerg R, Flyvbjerg A, Frystyk J. Insulin growth factor binding proteins as therapeutic targets in type 2 diabetes. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:209-24. doi: 10.1517/14728222.2014.858698.
33. Gallagher EJ, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nat Rev Cancer* 2020;20:629-644. doi: 10.1038/s41568-020-0295-5.
34. Talib WH, Mahmod AI, Abuabab SF, Hasen E, Munaim AA, Haif SK, Ayyash AM, Khater S, Al-Yasari IH, Kury LTA. Diabetes and cancer: Metabolic association, therapeutic challenges, and the role of natural products. *Molecules* 2021;26:2179. doi: 10.3390/molecules26082179.
35. Rajpathak SN, He M, Sun Q, Kaplan RC, Muzumdar R, Rohan TE, Gunter MJ, Pollak M, Kim M, Pessin JE, et al. Insulin-like growth factor axis and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2012;61:2248-54. doi: 10.2337/db11-1488.
36. Öberg D, Salemyr J, Örtqvist E, Juul A, Bang P. A longitudinal study of serum insulin-like growth factor-I levels over 6 years in a large cohort of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: A marker reflecting diabetic retinopathy. *Pediatr Diabetes* 2018;19:972-978. doi: 10.1111/pedi.12681.
37. Chisalita SI, Ludvigsson J. Insulin-like growth factor-1 at diagnosis and during subsequent years in adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Res* 2018;2018:8623560. doi: 10.1155/2018/8623560.
38. Shapiro MR, Wasserfall CH, McGrail SM, Posgai AL, Bacher R, Muir A, Haller MJ, Schatz DA, Wesley JD, von Herrath M, et al. Insulin-like growth factor dysregulation both preceding and following type 1 diabetes diagnosis. *Diabetes* 2020;69:413-423. doi: 10.2337/db19-0942.
39. Sharma A, Purohit S, Sharma S, Bai S, Zhi W, Ponny SR, Hopkins D, Steed L, Bode B, Anderson SW, et al. IGF-binding proteins in type-1 diabetes are more severely altered in the presence of complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016;7:2. doi: 10.3389/fendo.2016.00002.
40. Hedman CA, Frystyk J, Lindström T, Oskarsson P, Arnqvist HJ. Intraperitoneal insulin delivery to patients with type 1 diabetes results in higher serum IGF-I bioactivity than continuous subcutaneous insulin infusion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;81:58-62. doi: 10.1111/cen.12296.
41. Cao J, Yee D. Disrupting insulin and igf receptor function in cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22:555. doi: 10.3390/ijms22020555.
42. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-IGF binding protein-3, breast cancer risk, and I: eight years on. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:273-8. doi: 10.1677/erc.1.01219.
43. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Incidence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly is increased: A nationwide population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:3487-3496. doi: 10.1210/clinem/dgab560.
44. Werner H, Sarfstein R, Nagaraj K, Laron Z. Laron syndrome research paves the way for new insights in oncological investigation. *Cells* 2020;9:2446. doi: 10.3390/cells9112446.
45. Mancarella C, Morrione A, Scotlandi K. Novel regulators of the IGF system in cancer. *Biomolecules* 2021;11:273. doi: 10.3390/biom11020273.
46. Fernandez CJ, George AS, Subrahmanyam NA, Pappachan JM. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer. *World J Methodol* 2021;11:23-45. doi: 10.5662/wjm.v11.i3.23.
47. Xin C, Jing D, Jie T, Wu-Xia L, Meng Q, Ji-Yan L. The expression difference of insulin-like growth factor 1 receptor in breast cancers with or without diabetes. *J Cancer Res Ther* 2015;11:295-9. doi: 10.4103/0973-1482.138195.
48. Ding J, Tang J, Chen X, Men HT, Luo WX, Du Y, Ge J, Li C, Chen Y, Cheng K, et al. Expression characteristics of proteins of the insulin-like growth factor axis in non-small cell lung cancer patients with preexisting type 2 diabetes mellitus. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5675-80. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.10.5675.
49. Srivastava SP, Goodwin JE. Cancer biology and prevention in diabetes. *Cells* 2020;9:1380. doi: 10.3390/cells9061380.
50. Leitner BP, Siebel S, Akingbesote ND, Zhang X, Perry RJ. Insulin and cancer: a tangled web. *Biochem J* 2022;479:583-607. doi: 10.1042/BCJ20210134.
51. Werner H, Sarfstein R, Laron Z. The role of nuclear insulin and IGF1 receptors in metabolism and cancer. *Biomolecules* 2021;11:531. doi: 10.3390/biom11040531.
52. Bach LA. IGF-binding proteins. *J Mol Endocrinol* 2018;61:T11-T28. doi: 10.1530/JME-17-0254.
53. Lin YW, Weng XF, Huang BL, Guo HP, Xu YW, Peng YH. IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications. *Am J Transl Res* 2021;13:813-832.