



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA MARGARIDA LOPES MAURÍCIO**

***DIABETES MELLITUS TIPO 2  
E CARCINOMA COLORRETAL***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES**

**JANEIRO 2014**

# Diabetes Mellitus tipo 2 e Carcinoma Colorretal

Joana Margarida Lopes Maurício

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

E-mail: [joana.mauricio1@gmail.com](mailto:joana.mauricio1@gmail.com)

Data de Nascimento: 15-12-1990

Naturalidade: Torres Novas

## ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS .....	3
RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	6
1. INTRODUÇÃO .....	8
2. OBJETIVOS .....	10
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
4. DESENVOLVIMENTO .....	12
4.1. Diabetes Mellitus tipo 2 – definição, fatores de risco, clínica, critérios de diagnóstico, tratamento e complicações .....	12
4.2. Insulina, sistema IGF e cancro .....	17
4.3. Diabetes Mellitus tipo 2 e o Carcinoma Colorretal .....	22
4.3.1. Relação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e o Carcinoma Colorretal .....	22
4.3.2. Tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 e o Carcinoma Colorretal .....	27
4.4. Rastreio do Carcinoma Colorretal nos doentes com Diabetes Mellitus tipo 2.....	34
5. CONCLUSÕES .....	37
AGRADECIMENTOS.....	39
BIBLIOGRAFIA .....	40

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADO	Antidiabéticos Oraís
Akt	Proteína Cinase B
AMPK	Adenosine Monophosphate-dependent Protein Kinase
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCR	Carcinoma Colorretal
DM	Diabetes Mellitus
DM 1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM 2	Diabetes Mellitus tipo 2
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
GH	Hormona de Crescimento
GHR	Recetor da Hormona de Crescimento
IGF	Insulina-like Growth Factor
IGF-1R	Recetor do IGF-1
IGF-2R	Recetor do IGF-2
IGFBP	Insulina-like Growth Factor Binding Protein
IR	Recetor de Insulina
IR/IGF-1R	Recetor Híbrido
LKB1	Liver Kinase B1
MAPK	Mitogenic Activated Protein Kinases
PI3K	Phosphatidyl inositol-3'Kinase
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral

## RESUMO

**Contexto:** Devido às alterações do estilo de vida e ao aumento da esperança média de vida, temos vindo a assistir a um aumento da prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2). O Carcinoma Colorretal (CCR) é uma neoplasia maligna que afeta o cólon e/ou o reto e cuja incidência tem vindo também a aumentar. O facto de tanto a DM 2 como o CCR partilharem fatores de risco leva-nos a pensar num mecanismo comum subjacente ao desenvolvimento de ambos. O mais aceite atualmente baseia-se no facto de os níveis circulantes elevados de IGF-1, a insulinoresistência e um estado de hiperinsulinémia persistente, presente nos indivíduos com DM 2, desempenharem um papel importante no metabolismo, proliferação e regulação do processo apoptótico das células do cólon que podem adquirir, assim, características neoplásicas, sugerindo deste modo que a DM 2 possa ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de CCR.

**Objetivos:** Na elaboração deste artigo de revisão pretendeu-se (1) clarificar qual a relação entre a insulina, sistema IGF e o cancro, (2) verificar qual a relação entre a DM 2 e o desenvolvimento do CCR, (3) avaliar se existe alguma associação entre a terapêutica farmacológica utilizada na DM 2 e o risco de desenvolvimento do CCR e (4) avaliar a necessidade de implementar mais precocemente medidas de rastreio do CCR, nos doentes com DM 2.

**Métodos:** Na elaboração deste artigo de revisão procedeu-se à revisão sistemática da literatura médica que abordava a relação entre a DM 2 e o CCR. A pesquisa, com recurso à base de dados PubMed, incluiu artigos com ano de publicação entre 2003 e 2013 e nos idiomas Inglês e Português. Foram também analisadas as referências dos

artigos selecionados, sendo posteriormente identificados novos artigos que atendiam ao objetivo do estudo.

**Resultados:** Verificou-se uma associação positiva entre a hiperglicémia, hiperinsulinémia, insulinoresistência e ainda os elevados níveis de IGF-1 e IGF-2, presentes nos doentes com DM 2, e o desenvolvimento de CCR. Verificou-se ainda que os indivíduos com DM 2, sobretudo os caucasianos e asiáticos, apresentam um risco mais elevado de desenvolver CCR, e que esta associação se verifica nos diferentes géneros, com maior frequência no cólon comparativamente ao reto, principalmente no cólon proximal, e independentemente dos anos de duração da doença. Em termos de terapêutica farmacológica, verificaram-se algumas divergências relativamente à associação entre o uso da metformina e tiazolidinedionas e o CCR, mas tanto a insulino-terapia como a terapêutica com sulfonilureias demonstraram estar associadas a um maior risco de desenvolvimento de CCR.

**Conclusões:** A DM 2 constitui um fator de risco para o desenvolvimento do CCR, sendo que determinadas terapêuticas farmacológicas podem, a longo prazo, potenciar ainda mais essa associação. Devido aos vários fatores de enviesamento, são necessários mais estudos a longo prazo para garantir a veracidade destas conclusões e de modo a concluir acerca da necessidade de implementar um rastreio mais precoce do CCR nestes doentes

**Palavras-chave:** “diabetes mellitus tipo 2”; “carcinoma colorretal”; “insulina”; “IGF”; “metformina”; “sulfonilureias”; “tiazolidinedionas”; “rastreamento do cancro colorretal”.

## ABSTRACT

**Background:** Due to the changes in lifestyle and increased life expectancy, we have been witnessing an increase in the prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). The Colorectal Carcinoma (CRC) is a malignant neoplasm that affects the colon and/or rectum, and whose incidence has also been increasing. The fact that both T2DM and CRC share risk factors leads us to think about a common mechanism underlying the development of both. The most accepted one is based on the fact that high circulating levels of IGF-1, the insulin resistance and the permanent hyperinsulinemia, all of them present in individuals with T2DM, play an important role in metabolism, proliferation and regulation of the apoptotic process of colon cells, which acquire neoplastic characteristics, thereby suggesting that T2DM may be an independent risk factor for the development of CRC.

**Objectives :** The aim of this review article was (1) to clarify the relation between insulin, IGF system and cancer, (2) to verify what is the connection between T2DM and development of CRC, (3) to evaluate if there is an association between pharmacological treatment used in T2DM and the risk of developing CRC and (4) to evaluate the need of screening programmes' implementation for CRC early detection in patients with T2DM.

**Methods:** We searched PubMed for articles evaluating the relation between T2DM and CRC, between 2003 and 2013, in English and Portuguese. We also manually researched the reference lists of relevant articles.

**Results:** There was a positive correlation between visceral adiposity, hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance and also high levels of IGF-1 and IGF-2, present in patients with T2DM, and the development of CRC. It was also found that individuals with T2DM, particularly caucasians and asiatics, have a higher risk of developing CRC, and that this association occurs in different genres, most often in the colon compared to the rectum, particularly in the proximal colon, and regardless of years of disease duration. In terms of drug therapy, there were some divergences regarding the effect of metformin and thiazolidinediones in CRC, but both insulin and sulfonylurea therapy were shown to be associated with an increased risk of developing CRC.

**Conclusions:** T2DM is a risk factor for the development of CRC, and certain long-term pharmacological therapy may enhance further this association. Due to bias, more studies are needed in the long-term to ensure the accuracy of these findings and in order to conclude on the need to implement an early screening of CRC in these patients.

**Keywords:** : “Type 2 diabetes mellitus”; “colorectal neoplasm”; “insulin”; “IGF”; “metformin”; “sulfonylureas”; “thiazolidinediones”; “colorectal cancer screening”.

## 1. INTRODUÇÃO

Devido às alterações do estilo de vida e ao aumento da esperança média de vida temos vindo a assistir a um aumento da prevalência de Diabetes Mellitus (DM) em todo o mundo. A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) é a forma mais frequente de apresentação (cerca de 90-95% de todos os casos de DM) e resulta da existência de um maior ou menor grau de insulinoresistência, associado a uma síndrome metabólica na maior parte dos casos, com conseqüente desenvolvimento de hiperinsulinémia como resposta compensatória.<sup>1</sup>

Portugal é considerado um dos países europeus com maior prevalência de DM, com valores de cerca de 12,9% da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e os 79 anos (7,8 milhões de indivíduos), a que corresponde um valor estimado de 1 milhão de indivíduos, segundo os dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes de 2013. No entanto, desses 12,9%, apenas 7,3% correspondem a casos diagnosticados de DM, enquanto 5,6% dos casos continuam ainda por diagnosticar.<sup>2</sup> A DM 2 tem-se, assim, tornado numa das maiores causas de doenças crónicas e numa causa importante de morbilidade e de mortalidade em todo o mundo, encontrando-se associada a outras doenças, tais como a doença cardiovascular, a doença renal, a doença oncológica, as doenças do sistema nervoso e problemas do foro oftalmológico, entre outros.<sup>3</sup>

O CCR é uma neoplasia maligna que afeta o cólon e/ou o reto. A sua incidência tem vindo a aumentar, facto que se encontra relacionado a uma alimentação rica em carnes vermelhas e gorduras saturadas e pobre em fruta, fibras e vegetais, a um estilo de vida sedentário, à obesidade, ao tabagismo, e ainda a fatores genéticos, nomeadamente história familiar de CCR.<sup>4-6</sup>

O facto de tanto a DM 2 como o CCR partilharem fatores de risco, tais como a obesidade, o sedentarismo e a alimentação ocidental rica em gorduras saturadas e pobre em fruta, fibras e vegetais, leva-nos a pensar num mecanismo etiológico comum subjacente ao desenvolvimento de ambos. Neste sentido, são vários os mecanismos propostos para explicar a possível relação entre a DM 2 e o CCR. O mais aceite atualmente baseia-se no facto de a associação de níveis séricos elevados de IGF-1, a insulinoresistência e um estado de hiperinsulinémia persistente, presente nos indivíduos com DM 2, desempenharem um papel importante no metabolismo, proliferação e regulação do processo apoptótico das células do cólon que adquirem, assim, características neoplásicas, sugerindo deste modo que a DM 2 pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de CCR.<sup>7</sup> Por outro lado, muitos destes doentes necessitam de terapêutica com antidiabéticos orais (ADO) ou injetáveis não insulínicos ou mesmo da administração de insulina exógena, o que poderá contribuir ainda mais para a hiperinsulinémia e consequentemente agravar o risco de desenvolvimento de CCR.

Assim sendo, torna-se imperativo esclarecer um pouco mais esta relação entre a DM 2 e o desenvolvimento de CCR, a fim de compreender um pouco melhor a doença em si, e também de modo de prevenir a sua ocorrência quer através de mudanças na terapêutica instituída, quer através de alterações nos programas de rastreio de CCR neste grupo de risco.

## 2. OBJETIVOS

Neste artigo de revisão pretendeu-se analisar a relação entre a DM 2 e o desenvolvimento do CCR, clarificando qual a relação entre a insulina, sistema IGF e o cancro, qual a associação entre a terapêutica farmacológica utilizada na DM 2 e o risco de desenvolvimento do CCR, e ainda avaliar a necessidade de implementar mais precocemente medidas de rastreio do CCR, nos doentes com DM 2.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo de revisão realizou-se uma revisão sistemática da literatura médica que abordava a relação entre a DM 2 e o CCR. Para a sua realização foi consultada a base de dados PubMed e a pesquisa incluiu artigos de revistas científicas de diversas áreas que abrangessem o tema em estudo, com ano de publicação entre 2003-2013, e nos idiomas Inglês e Português. Foram utilizadas como palavras-chave: “diabetes mellitus tipo 2”; “carcinoma colorretal”; “insulina”; “IGF”; “metformina”; “sulfonilureias”; “tiazolidinedionas”; “rastreamento do carcinoma colorretal”. A seleção inicial foi realizada a partir dos títulos e resumos encontrados, bem como de todo o artigo, quando necessário, e foram averiguadas as referências dos artigos selecionados a fim de identificar outros estudos, sendo posteriormente identificados novos artigos que atendiam ao objetivo do estudo. Os critérios de seleção usados foram a publicação em inglês ou português, e a atualidade da publicação (foram consultados apenas artigos publicados nos últimos dez anos e ainda outros artigos mais antigos cuja referência, naqueles mais recentes, fosse importante para avaliar a qualidade da informação que era facultada). Por outro lado, os critérios de exclusão utilizados foram a ausência de resumo disponível e a restrição à experimentação animal ou *in vitro*. Por fim, por atenderem aos critérios de inclusão e exclusão, apenas alguns artigos foram selecionados.

Além dos artigos científicos, foram ainda consultadas algumas normas de orientação clínica e *guidelines* para a elaboração da presente revisão.

#### 4. DESENVOLVIMENTO

##### 4.1. Diabetes Mellitus tipo 2 – definição, fatores de risco, clínica, critérios de diagnóstico, tratamento e complicações

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica multifatorial, caracterizada por deficiências na secreção ou ação da insulina, ou de ambas, com consequente hiperglicémia crónica e outras alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas.<sup>8</sup>

Em termos epidemiológicos, e segundo dados do Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2013 recolhidos no âmbito do estudo PREVADIAB (First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study)<sup>9</sup>, Portugal é um dos países europeus com maior prevalência de DM, com cerca de 12,9% da população portuguesa com idades entre os 20 e os 79 anos com esta doença. No entanto, desses 12,9%, apenas 7,3% correspondem a casos diagnosticados, enquanto 5,6% dos casos continuam ainda por diagnosticar. Através da análise dos dados constantes neste relatório, verifica-se uma diferença significativa na prevalência da DM entre ambos os géneros masculino e feminino, sendo maior a prevalência no género masculino, independentemente da faixa etária dos doentes. Verificou-se ainda uma correlação positiva entre a prevalência da DM e o aumento da idade dos indivíduos (Fig. 1). Em termos de incidência, o número de novos casos de DM diagnosticados anualmente em Portugal é de 500,9/100000 habitantes, número que tem vindo a crescer nos últimos 10 anos.<sup>2</sup>

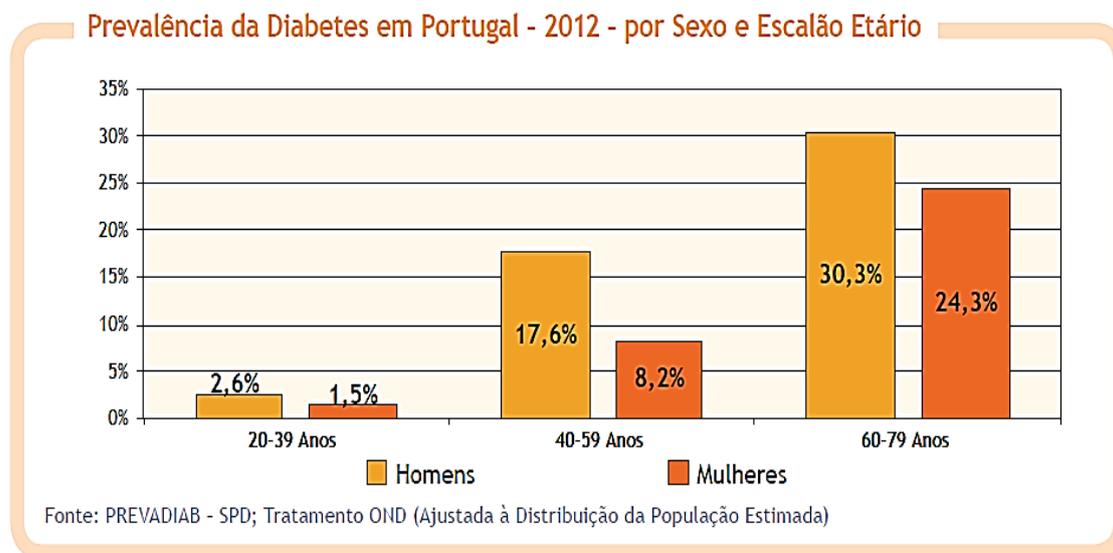


Figura 1 – Prevalência da Diabetes em Portugal por sexo e escalão etário (2012). Figura de *Diabetes Mellitus: factos e números 2013. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes*, 2013.<sup>2</sup>

Existem predominantemente quatro tipos quando nos referimos a esta entidade: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1), Diabetes Mellitus tipo 2, Diabetes Gestacional e Tipos Específicos de Diabetes. Neste artigo importa esclarecer um pouco mais a definição de DM 2, a fim de compreender a fisiopatologia subjacente à relação entre a DM 2 e o CCR.

A DM 2 corresponde ao tipo mais frequente dos casos de Diabetes Mellitus (90-95%) e resulta geralmente de um defeito na secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Como consequência, observa-se uma deficiência relativa de insulina, não por défice absoluto, mas devido à insulinoresistência que quase sempre a acompanha.<sup>3</sup> Esta insulinoresistência, que se caracteriza por uma diminuição da resposta do músculo-esquelético, fígado e tecido adiposo à ação da insulina, e a consequente hiperinsulinémia que daí resulta, na tentativa de manter a euglicémia, estão na base da fisiopatologia da DM 2.<sup>10,11</sup>

São vários os fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da DM 2, podendo-se destacar:

- a) Excesso de peso (IMC  $\geq$  25) e Obesidade (IMC  $\geq$  30);
- b) Obesidade central ou visceral, que se traduz por um perímetro abdominal nos homens  $\geq$ 94 cm e nas mulheres  $\geq$ 80 cm;
- c) Idade  $\geq$  45 anos se europeu e  $\geq$  35 anos se de outra origem/região do mundo;
- d) Sedentarismo, com prática de atividade física inferior a 30 minutos por dia;
- e) História familiar de diabetes, em familiar de primeiro grau;
- f) Diabetes gestacional prévia;
- g) Existência de outras condições habitualmente associadas à DM 2 como a hipertensão arterial ou a dislipidemia;
- h) História de doença cardiovascular prévia: doença cardíaca isquémica, doença cerebrovascular e doença arterial periférica;
- i) Anomalia da glicémia em jejum e tolerância diminuída à glicose, prévias;
- j) Consumo de fármacos que predisponham à diabetes.<sup>12</sup>

Devido à apresentação insidiosa ao longo de semanas ou meses, o doente com DM 2 pode permanecer durante algum tempo sem sintomas, sendo a doença muitas das vezes diagnosticada apenas quando são realizados exames de rotina ou no decurso de uma hospitalização por outra causa.<sup>8</sup> Quando sintomática, o quadro clínico, em pleno período de estado, caracteriza-se por polifagia, polidipsia, poliúria, visão turva, xerostomia e fatigabilidade, podendo inclusivamente apresentar-se sob a forma de um quadro agudo de descompensação hiperosmolar. Laboratorialmente, estes indivíduos apresentam uma hiperglicémia com glicosúria e sem cetonúria.

De acordo com as normas definidas pela Direção Geral de Saúde e Organização Mundial de Saúde, o diagnóstico da DM 2 deve ser feito sempre que se verifique uma das seguintes situações:

- a) Glicémia de jejum  $\geq 126$  mg/dL (ou  $\geq 7,0$  mmol/L);
- b) Sintomas clássicos + glicémia ocasional  $\geq 200$  mg/dL (ou  $\geq 11,1$  mmol/L);
- c) Glicémia  $\geq 200$  mg/dL (ou  $\geq 11,1$  mmol/L) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose;
- d) Hemoglobina glicada,  $A_{1C}$  ( $HbA_{1c}$ )  $\geq 6,5\%$ .

De referir ainda que no doente assintomático o diagnóstico de diabetes não deve ser realizado apenas com base num único valor anormal de glicémia em jejum, PTGO ou de  $HbA_{1c}$ , devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas.<sup>1,13,14</sup>

Numa fase inicial da doença a maioria dos doentes não necessita de insulina para sobreviver, sendo possível controlar os valores de glicémia com uma alimentação equilibrada, exercício físico e ADO ou injetáveis não insulínicos.<sup>3,8</sup> Contudo, com o passar do tempo e em determinadas situações (grandes oscilações nos valores da glicémia,  $HbA_{1c}$  elevada em diversas medições, falência da terapêutica antidiabética não insulínica, comorbilidades associadas como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabéticas, ou após enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou outros internamentos, estes doentes acabam por necessitar da administração de insulina exógena a longo prazo de forma a conseguirem controlar mais eficazmente a sua doença e assim evitar complicações, quer agudas, quer crónicas.

Em termos de terapêutica farmacológica encontram-se disponíveis dois grandes tipos: os ADO e injetáveis não insulínicos, e a insulina exógena. Apesar do desenvolvimento de novas terapêuticas para a DM 2, muitos doentes apresentam um

mau controlo metabólico, e como tal possuem um risco aumentado de desenvolver complicações macrovasculares, como EAM, AVC e arteriosclerose dos membros inferiores, e microvasculares, como retinopatia e nefropatia diabéticas.

#### 4.2. Insulina, sistema IGF e cancro

A insulina e o IGF estão envolvidos em diversos processos celulares, nomeadamente no metabolismo da glicose, proliferação e diferenciação celular. Este sistema insulina-IGF compreende uma rede complexa de ligandos (insulina, IGF-1, IGF-2), recetores (IGF-1R, IGF-2R, IR-A, IR-B, IGF-1R/IR-A, IGF-1R/IR-B) e vias de sinalização, desempenhando um papel importante no desenvolvimento e progressão do cancro.<sup>11,15,16</sup>

A insulina é uma hormona produzida pelas células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans do pâncreas, em resposta ao aumento da glicémia. Os seus principais órgãos-alvo são o fígado, tecido adiposo e músculo-esquelético, onde a insulina apresenta efeitos metabólicos.<sup>11,15</sup> Por sua vez, o IGF-1 é produzido no fígado e a sua síntese está dependente da estimulação do recetor da Hormona de Crescimento (GHR) pela mesma.<sup>17</sup> Tanto a insulina como o IGF-1 medeiam ações intracelulares através da ativação dos respetivos recetores, o recetor de insulina (IR) e o recetor do IGF-1 (IGF-1R). Ambos são proteínas heterotetraméricas constituídas por duas subunidades- $\alpha$  (extracelulares) e duas subunidades- $\beta$  (transmembranares), que se organizam sob a forma de dois dímeros  $\alpha$ - $\beta$  unidos entre si por pontes dissulfido, e que apresentam atividade de tirosina cinase.<sup>10,11</sup>

O IGF-1R é expresso em praticamente todos os tecidos e ativa vias mitogénicas que atuam ao nível da proliferação, diferenciação e apoptose celular. Já o IR, devido à ocorrência de *splicing* alternativo no exão 11, pode apresentar duas isoformas: o IR-A e o IR-B.<sup>10,11,15</sup> O IR-A é expresso essencialmente nos tecidos fetais e células tumorais, possui grande afinidade para o IGF-2, e após a sua ativação verifica-se um aumento da proliferação celular através de efeitos antiapoptóticos e mitogénicos. O IR-B é expresso

principalmente em tecidos diferenciados como o fígado, adipócitos e músculo, e após a sua ativação verifica-se uma resposta essencialmente metabólica.<sup>10,15</sup> Devido à grande homologia que se verifica entre o IGF-1R e o IR pode verificar-se a formação de recetores híbridos (IGF-1R/IR-A ou IGF-1R/IR-B), os quais consistem numa subunidade  $\alpha$ - $\beta$  do IR (A ou B) e outra subunidade  $\alpha$ - $\beta$  do IGF-1R.<sup>10,11,16</sup>

A insulina apresenta grande afinidade para os recetores IR-A e IR-B, mas baixa afinidade para o IGF-1R, não se ligando praticamente aos recetores híbridos. Já o IGF-1 apresenta grande afinidade para o IGF-1R e para os recetores híbridos.<sup>15,17</sup> Assim, a presença de um número significativo de recetores híbridos pode diminuir seletivamente a ação da insulina, mas não do IGF-1.<sup>16</sup> Por sua vez, o IGF-2 pode-se ligar ao IR-A, ao IGF-1R ou ainda ao recetor híbrido IGF-1R/IR-A, sendo o único ligando a ligar-se ao IGF-2R (Fig. 2).<sup>11,15</sup>

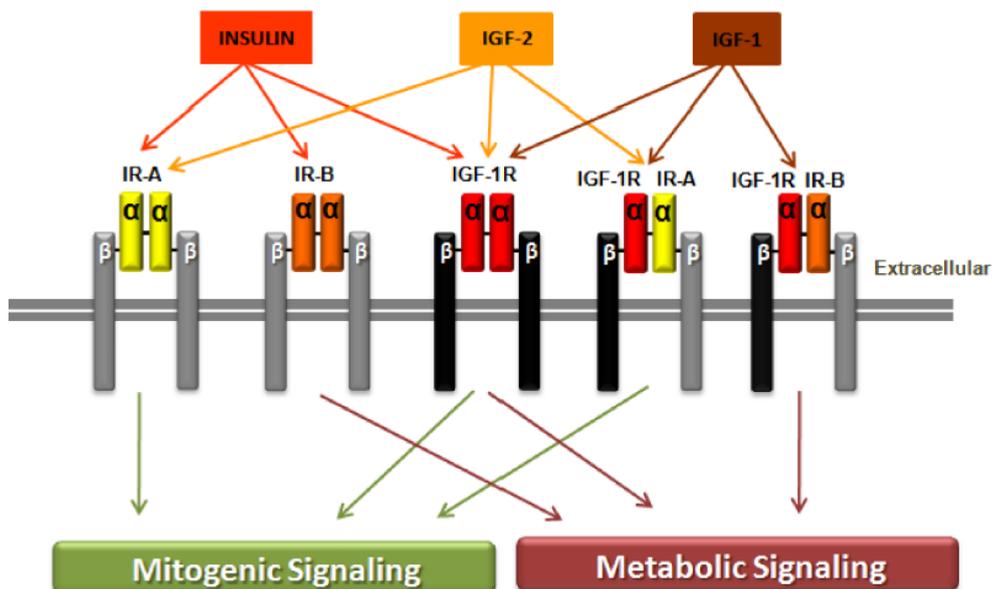


Figura 2 – Recetor de insulina (IR) e seus subtipos (IR-A e IR-B), recetor IGF-1 (IGF-1R) e recetores híbridos (IGF-1R/IR-A e IGF-1R/IR-B). Figura de *The role of insulin and insulin-like growth factors in the increased risk of cancer in diabetes*.<sup>15</sup>

Uma das possíveis explicações para os efeitos mitogénicos decorrentes da ativação do IR-A, comparativamente com a ativação do IR-B, resulta da grande afinidade que o IGF-2 tem para este recetor. Além disso, existem dados que revelam que após ligação ao IR-A, o IGF-2 ativa uma via de sinalização única que difere da que resulta da ligação da insulina ao IR, e que estimula fortemente a proliferação celular. O IGF-1 e IGF-2 apresentam também grande afinidade para os recetores híbridos, comparativamente com a insulina, sugerindo que nas células que expressam grandes quantidades de recetores híbridos se verifica uma maior sensibilidade ao IGF-1, com consequente maior ativação das vias mitogénicas.<sup>10,11</sup>

A ligação do respetivo substrato (insulina, IGF-1 e IGF-2) aos recetores IR, IGF-1R e IR/IGF-1R resulta na autofosforilação da subunidade  $\beta$  do domínio da tirosina cinase, ocorrendo depois a fosforilação de resíduos adicionais de tirosina e consequente ativação de duas vias essenciais: via do fosfatidil inositol-3-cinase (PI3K - Phosphatidylinositol-3'Kinase) e a via da proteína cinase ativadora mitogénica (MAPK - Mitogenic Activated Protein Kinases). A via da MAPK é essencialmente responsável pelo crescimento e proliferação celular, enquanto a via do PI3K/Akt é responsável por diversos processos, nomeadamente regulação de processos metabólicos, ativação de vias antiapoptóticas e estimulação da síntese proteica.<sup>10,15,17</sup>

Alguns dos intermediários da via do PI3K, como a proteína cinase B (Akt), estão envolvidos na regulação de processos apoptóticos. A fosforilação desta proteína faz com que a mesma entre no núcleo, o que resulta na fosforilação de fatores de transcrição pro-apoptóticos, levando à sua inibição.<sup>17</sup> O gene PTEN, inibidor fisiológico da via do PI3K/Akt e da sinalização pelo IGF-2, desempenha o papel de supressor tumoral, encontrando-se frequentemente mutado em diversos tumores.<sup>10,17</sup>

A atividade biológica do IGF-1 e IGF-2 é ainda modulada por uma família de seis proteínas, as *IGF Binding Proteins* (IGFBPs). Estas ligam-se ao IGF-1 e IGF-2, afetando a semivida do IGF em circulação nos fluídos extracelulares, controlando a sua atividade, protegendo-os da degradação e aumentando a sua disponibilidade para ligação ao respetivo recetor. As IGFBPs não se ligam à insulina. Em contrapartida, a maioria do IGF-1 e IGF-2 não se encontram na sua forma livre, mas sim formando um complexo com estas proteínas. A IGFBP-3 é a IGFBP que existe em maior quantidade no plasma. Algumas IGFBPs, particularmente a IGFBP-3 e IGFBP-5 parecem ter efeitos na proliferação, migração e sensibilidade à apoptose que são independentes dos seus efeitos sobre o IGF.<sup>16,17</sup>

Tanto a insulina como todo o sistema IGF possuem um papel muito importante no crescimento e desenvolvimento celular, nomeadamente no que concerne à progressão tumoral. Diversos estudos demonstraram que o aumento de insulina, IGF-1, IGF-2 e a consequente ativação IGF-1R e IR induzem o desenvolvimento e progressão do cancro.<sup>15</sup>

A teoria IGF-1-hiperinsulinismo defende que níveis aumentados de insulina e de IGF-1 livre, assim como a ação das próprias IGFBPs, têm um papel importante no metabolismo, crescimento, proliferação celular e regulação da apoptose nas células do cólon, aumentando a sua sobrevivência, e conduzindo deste modo ao desenvolvimento do CCR. Por estes motivos, as células normais do cólon dos doentes com DM 2 têm maior propensão para adquirirem características neoplásicas.<sup>7</sup>

A insulina pode aumentar o risco de cancro não só pelos seus efeitos mitogénicos, mas também através da sua influência, na síntese de IGF-1, já que a insulina aumenta a quantidade de recetores hepáticos da GH e, uma vez que a ligação da GH aos seus recetores desencadeia um aumento na produção de IGF-1, a

hiperinsulinémia conduz, indiretamente, à produção de grandes quantidades de IGF-1, o qual vai contribuir para o desenvolvimento do CCR.<sup>10,17</sup>

A insulina inibe ainda a atividade da IGFBP-1 e IGFBP-2, proteínas que transportam o IGF-1 para os tecidos periféricos, pelo que uma situação de hiperinsulinémia crónica pode levar a um aumento de biodisponibilidade do IGF-1 e consequentemente, a níveis circulantes elevados de IGF-1. Além disso, o aumento dos níveis de insulina parece aumentar a formação de recetores híbridos e potencia a ligação da insulina ao IGF-1R, já que esta praticamente não se liga aos recetores híbridos, aumentando assim o seu potencial mitogénico (Fig. 3).<sup>10,11</sup>

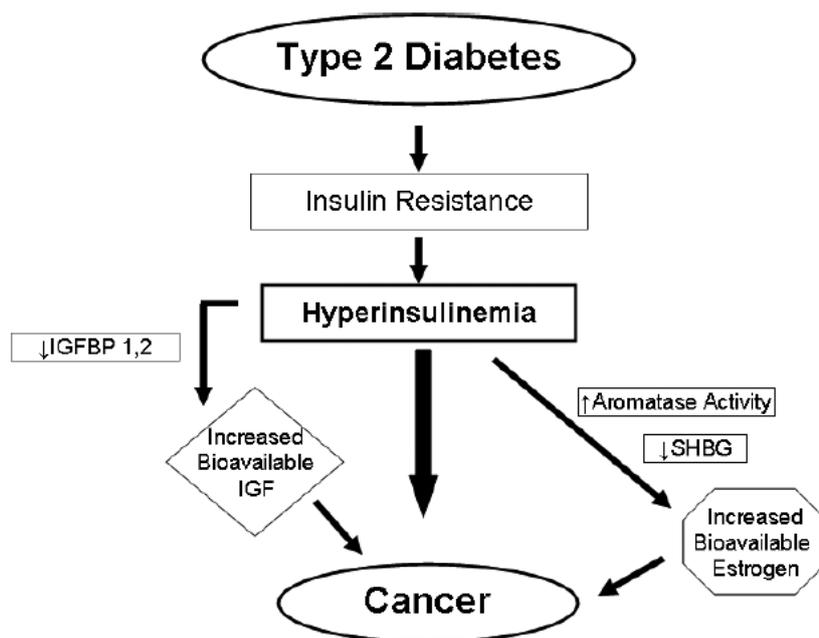


Figura 3 - Potencial mecanismo de ligação entre a DM 2 e o cancro. Figura de *Type 2*

*Diabetes and Cancer: What is the connection?*<sup>11</sup>

### 4.3. Diabetes Mellitus tipo 2 e o Carcinoma Colorretal

#### 4.3.1. Relação entre a Diabetes Mellitus tipo 2 e o Carcinoma Colorretal

Atualmente, a síndrome metabólica, definida pela presença de três de cinco critérios (perímetro abdominal  $\geq 94$  cm nos homens e  $\geq 80$  cm nas mulheres; triglicérides  $\geq 150$  mg/dL; c-HDL  $< 40$  mg/dL nos homens e  $< 50$  mg/dL nas mulheres; hipertensão arterial (sistólica  $\geq 130$  mmHg ou diastólica  $\geq 85$  mmHg); glicémia  $\geq 100$  mg/dL) tem sido considerada como fator de risco para diversos tipos de cancro, nomeadamente carcinoma da mama, da próstata, do pâncreas e ainda colorretal.<sup>18</sup>

A afirmação supramencionada é apoiada pelo facto de dados provenientes de diversos estudos epidemiológicos, realizados nos últimos anos, suportarem a ideia de que existe uma associação positiva entre a DM 2, a obesidade (definida como  $IMC \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) e o cancro. Por outro lado, a DM 2 tem sido relacionada com o aumento da incidência e mortalidade por cancro, independentemente dos efeitos da obesidade.<sup>15,17</sup>

Segundo o estudo realizado pela International Association for the Study of Obesity, conduzido entre 2003-2005, 15% dos homens portugueses com idades compreendidas entre 18-64 anos são obesos, enquanto a percentagem de mulheres obesas, na mesma faixa etária, atinge os 13,4%.<sup>19</sup> Tendo em conta que uma pessoa obesa apresenta um risco 3 vezes superior de desenvolver DM 2 do que uma pessoa com peso normal, tem-se verificado também nos últimos anos, a par do aumento da prevalência da obesidade, um aumento da prevalência de DM 2. Verifica-se, assim, a existência de uma relação entre o escalão de IMC e a DM 2, com cerca de 90% da população com DM 2 a apresentar excesso de peso ou obesidade, de acordo com os

dados apresentados no Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes 2013 (Fig. 4).<sup>2</sup>

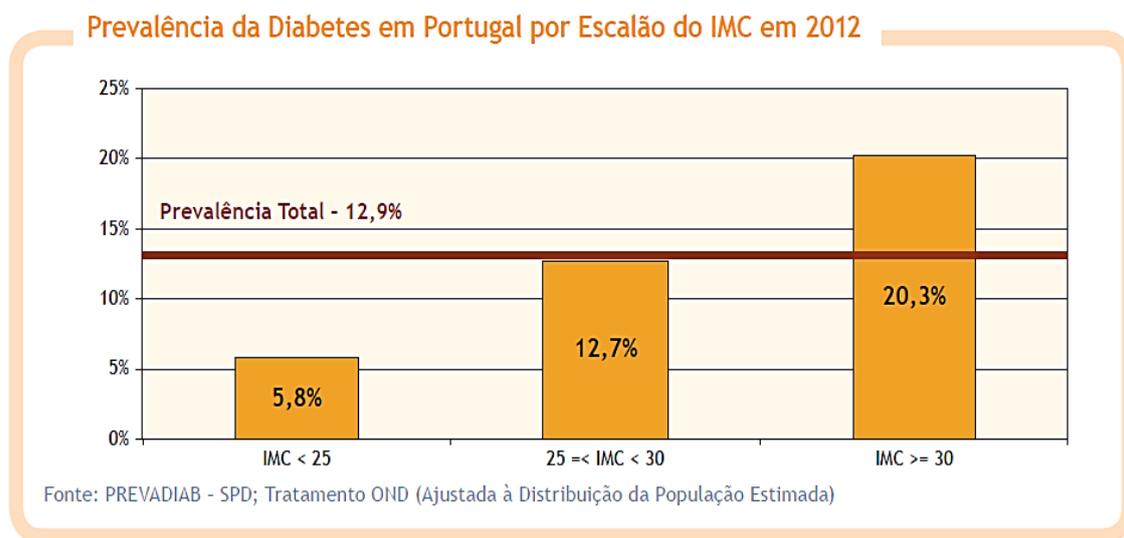


Figura 4 - Prevalência da Diabetes em Portugal por escalão de IMC (2012). Figura de *Diabetes Mellitus: factos e números 2013. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, 2013.*<sup>2</sup>

A adiposidade visceral, hiperglicémia, hiperinsulinémia, insulinoresistência e ainda os elevados níveis de IGF-1, presentes nos doentes com DM 2, na sua grande maioria obesos, são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de adenomas e carcinoma do cólon.<sup>20</sup>

Sabe-se que tanto o IR como o IGF-1R se encontram expressos nas células epiteliais do cólon, quer nas células normais, quer nas células cancerígenas<sup>21</sup>, sendo que as células epiteliais dos carcinomas do cólon apresentam uma maior densidade de IR que as células epiteliais normais do cólon.<sup>7</sup> Alguns estudos demonstraram existir uma

correlação positiva entre os níveis de insulina, IGF-1, IGF-2, peptídeo-C e o desenvolvimento de CCR, particularmente em indivíduos obesos, tendo-se constatado que os níveis de insulina, IGF-1, IGF-2 e peptídeo-C eram significativamente mais elevados nos indivíduos com DM 2 que desenvolveram CCR, comparativamente com o grupo controlo.<sup>16,22-24</sup>

A DM 2 tem sido proposta como fator de risco independente para o desenvolvimento do CCR, sendo vários os estudos que corroboram esta hipótese. O mecanismo mais frequentemente proposto como estando na génese desta relação é o da hiperinsulinémia, que parece ser o fator *major* para o desenvolvimento do CCR. Diversos estudos demonstraram que a DM 2 se associa a um aumento do risco de desenvolvimento de CCR<sup>4-6,20</sup>, não se verificando diferenças estatisticamente significativas entre géneros, segundo a maioria dos autores.<sup>4,5,20,25</sup> Contudo, num dos estudos verificou-se uma maior incidência de CCR em mulheres mais velhas, mas não em homens mais velhos, com DM 2.<sup>26</sup>

Comparando as diferentes etnias, verifica-se que tanto indivíduos com DM 2 caucasianos como asiáticos apresentam um maior risco de desenvolver CCR, não se verificando esta associação nos negros.<sup>4,5,27</sup>

Alguns estudos referem que a associação entre a DM 2 e o risco de cancro do cólon é superior, quando comparado com o risco de desenvolvimento de cancro retal nos mesmos indivíduos e que, no que diz respeito ao segmento do cólon afetado, o risco de desenvolver carcinoma no cólon proximal é maior, comparativamente com o cólon distal. Pensa-se que tal seja devido ao facto de o cólon proximal, cólon distal e reto apresentarem origens embriológicas, morfologia, fisiologia e função diferentes e, deste modo, expressão de diferentes genes de supressão tumoral, com diferente suscetibilidade dos diferentes epitélios à exposição a elevados níveis de insulina.<sup>4-6,28</sup>

Sabe-se que as células cancerígenas, devido à sua elevada atividade metabólica, apresentam uma maior necessidade de glicose comparativamente com as células normais, de forma a poderem continuar a proliferar. Deste modo, essa glicose em excesso pode promover, indiretamente, a progressão do cancro através da formação de radicais livres de oxigénio resultantes do stress oxidativo.<sup>10,29</sup> Por outro lado, para que ocorra proliferação celular é também necessário que ocorra síntese proteica, a qual, por sua vez, aumenta na presença de glicose e de aminoácidos e diminui na ausência de glicose. Baixos níveis de glicose aumentam ainda a expressão da p53, um gene supressor tumoral que interrompe o crescimento celular e induz a apoptose. Assim, na presença de elevados níveis de glicose, verificar-se-á uma redução da expressão deste gene de supressão tumoral. Além disso, mutações na p53, que podem ser observadas no cancro do cólon, conduzem ainda a um aumento do IGF-1R, potenciando ainda mais os efeitos do IGF-1, cujos níveis já se encontram aumentados no indivíduo com DM 2.<sup>17</sup>

As ações da insulina e IGF-1 são também potenciadas pela ativação da proteína Ras. As mutações do seu gene codificador, encontradas em cerca de 50% dos casos de CCR, levam à sobreativação desta proteína, aumentando a sensibilidade do cólon aos fatores de crescimento e acelerando a progressão de adenoma para CCR.<sup>7,21</sup>

Ao facilitarem a transição da fase G1 no ciclo celular, tanto a insulina como o IGF-1 inibem a apoptose e estimulam a proliferação celular nas células epiteliais do cólon, normais e cancerígenas. Além disso, a insulinoresistência promove a libertação de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina-6 (IL-6), que por sua vez favorecem o desenvolvimento de inflamação e consequente desenvolvimento do CCR.<sup>5</sup>

Sabe-se ainda que a lentificação do trânsito intestinal e a obstipação, que estão frequentemente presentes em doentes diabéticos, podem aumentar a exposição das

células do cólon a toxinas, agentes carcinogénicos e a concentrações elevadas de ácidos biliares, os quais se acredita poderem danificar o ADN das células do cólon, promovendo deste modo a carcinogénese.<sup>4,5,11</sup>

Em termos de duração da doença, não se verificarem diferenças estatisticamente significativas entre uma curta ou longa duração da doença, no que concerne ao risco de desenvolvimento de CCR nos doentes diagnosticados com DM 2.<sup>4,30,31</sup> No entanto, num outro estudo concluiu-se existir um maior risco de desenvolvimento de CCR em indivíduos com DM 2 de longa duração, mas apenas em homens e não em mulheres.<sup>5</sup>

#### 4.3.2. Tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2 e o Carcinoma Colorretal

Atualmente encontram-se disponíveis dois grandes tipos de terapêutica farmacológica na DM 2: os ADO e injetáveis não insulínicos, e a insulina exógena. As várias terapêuticas atuam de diferentes maneiras, sendo que umas aumentam os níveis de insulina em circulação (*sulfonilureias e insulina exógena*) e outras diminuem os seus níveis séricos (*metformina e tiazolidinedionas*), por potenciarem a sua ligação aos respetivos recetores.

O risco de desenvolver CCR está particularmente aumentado nos indivíduos com DM 2, sendo a hiperinsulinémia o mecanismo mais provável pelo qual esta associação se verifica. Assim sendo, se a hiperinsulinémia favorece o desenvolvimento de cancro nestes indivíduos, seria de esperar que os agentes que aumentam a insulina endógena (*sulfonilureias*) e a própria administração de insulina exógena aumentem o risco de desenvolver cancro, e que os agentes que diminuem os níveis séricos de insulina (*metformina e tiazolidinedionas*) diminuam esse risco ou desempenhem mesmo um papel protetor no que diz respeito ao desenvolvimento do cancro neste grupo. Como tal, foram analisadas as várias terapêuticas com o intuito de estabelecer uma relação entre o seu uso e o risco de desenvolvimento de CCR nos doentes com DM 2.

##### 4.3.2.1. Metformina

A metformina é uma biguanida que atua como sensibilizador da insulina e diminui a neoglicogénese hepática, com conseqüente redução da produção e libertação de glicose pelo fígado. Adicionalmente, a metformina aumenta a captação de glicose

pelos tecidos periféricos, melhorando a sensibilidade das células à insulina, e reduzindo os níveis sanguíneos da mesma.<sup>32</sup> A metformina é frequentemente uma das primeiras escolhas terapêuticas na maioria dos indivíduos recentemente diagnosticados com DM 2 pela sua boa tolerância, segurança, baixo custo e efeito neutro no peso corporal.<sup>33</sup>

Estudos realizados em indivíduos com DM 2 revelaram que a terapêutica com metformina estará associada a um menor risco de CCR, efeito que se pode dever ao facto de a metformina poder também atuar por outro mecanismo indireto, através da ativação da *adenosine monophosphate-dependent protein kinase* (AMPK), que por sua vez também pode ser ativada pelo produto do gene supressor tumoral, o *liver kinase B1* (LKB1). A AMPK vai atuar no ciclo celular diminuindo os níveis de ciclina-D e suprimindo as cinases dependentes da ciclina, bloqueando o ciclo celular na fase G1 e inibindo deste modo a síntese proteica, com conseqüente inibição da proliferação celular.<sup>32,34,35</sup>

Outros estudos realizados em indivíduos com DM 2 demonstraram que o tratamento com metformina em monoterapia está associado a uma redução do risco de desenvolvimento de CCR, quando comparado com indivíduos com DM 2 que não fazem qualquer terapêutica farmacológica, e também quando comparado com indivíduos sob terapêutica com insulina ou sulfonilureias, em monoterapia. Este efeito protetor também se verifica quando a metformina é coadministrada com a insulina ou com sulfonilureias.<sup>24,29,36-38</sup> No entanto, existem algumas controvérsias relativamente à veracidade desta relação, sendo que em alguns estudos se verificou que o uso de metformina não está associado a uma redução do risco de desenvolvimento de CCR.<sup>30,39</sup>

Um outro estudo revelou ainda não existirem diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de cancro nos primeiros anos de terapêutica com metformina ou sulfonilureia, em indivíduos com DM 2.

Contudo, em termos de mortalidade, indivíduos com DM 2 tratados com metformina apresentam uma taxa de mortalidade, de causa maioritariamente cardiovascular, significativamente inferior àqueles tratados com sulfonilureia.<sup>32</sup>

#### 4.3.2.2. Sulfonilureias

As sulfonilureias pertencem ao grupo de fármacos designados de secretagogos, isto é, que aumentam a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas. Outrora extremamente usadas no tratamento da DM 2 pela sua eficácia na redução da glicémia, as sulfonilureias, principalmente as de 1ª e de 2ª geração, têm vindo a ser substituídas por outras terapêuticas, sobretudo nos indivíduos idosos, devido ao seu forte e duradouro efeito hipoglicemiante.

As sulfonilureias exercem a sua ação através da ligação aos canais de potássio dependentes de ATP que existem nas células, inibindo-os. Esta inibição leva a uma alteração no potencial de repouso destas células, com consequente influxo de cálcio e estimulação da secreção de insulina.<sup>11</sup>

Quando comparada com indivíduos com DM 2 não medicados, o uso de sulfonilureias acarreta um maior risco de desenvolvimento de cancro, sendo que esse risco é significativamente mais elevado para as sulfonilureias de 1ª e de 2ª geração, mas não para a de 3ª geração, como a glimepirida, que tem menor capacidade de estimular a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas.<sup>37</sup>

Quando comparados com indivíduos com DM 2 medicados com metformina, os indivíduos com DM 2 sob terapêutica com sulfonilureias apresentam também maior risco de desenvolvimento de carcinoma colorretal.<sup>24</sup>

#### 4.3.2.3. Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas são um grupo de fármacos antidiabéticos orais, do qual fazem parte a pioglitazona e a rosiglitazona. O mecanismo de ação das tiazolidinedionas passa pela ativação do PPAR- $\gamma$ , um fator de transcrição envolvido na diferenciação de várias células, nomeadamente os adipócitos e células espumosas (*foam cells*). Estudos indicam que o PPAR- $\gamma$  se encontra sobreexpresso em algumas neoplasias, nomeadamente no carcinoma do cólon.<sup>11</sup>

Alguns estudos realizados revelaram que a terapêutica com rosiglitazona demonstrou uma redução do risco de desenvolvimento de CCR, sendo o seu efeito mais proeminente quando a dose era mais elevada. Por sua vez, a terapêutica com pioglitazona não demonstrou eficácia em termos de redução do risco de desenvolvimento do CCR. Quando utilizadas em simultâneo, o efeito na redução do risco de desenvolvimento do CCR não demonstrou ser estatisticamente significativo.<sup>40</sup> No entanto, num outro estudo sugeriu-se precisamente o contrário, concluindo-se existir uma possível associação entre a terapêutica com rosiglitazona e o risco de desenvolvimento de cancro, principalmente em mulheres.<sup>41</sup> Outro estudo referiu ainda que o risco de desenvolvimento de CCR não é influenciado pela terapêutica com tiazolidinedionas.<sup>42</sup>

#### 4.3.2.4. Insulina

Ao longo do curso da DM 2, os ADO vão-se tornando cada vez menos eficazes no controlo da hiperglicémia, pelo que o recurso à terapêutica com insulina exógena

acaba por ser uma constante entre estes doentes. Assim, quer seja pelo défice de produção de insulina endógena, quer seja pela necessidade de um melhor controlo metabólico, a maioria destes doentes acaba, mais cedo ou mais tarde, por necessitar de insulinoterapia.

A insulina estimula a proliferação celular de duas formas: por um lado liga-se diretamente aos recetores IGF-1R, por outro inibe as IGFbps com conseqüente aumento dos níveis de IGF-1, que fica assim disponível para se ligar ao seu recetor.<sup>34</sup>

Como atrás mencionado, sabe-se que o sistema IGF é um potente regulador do crescimento celular, intimamente relacionado com a carcinogénese. Assim, à luz dos conhecimentos atuais, pensa-se que a hiperinsulinémia estará na base do mecanismo fisiopatológico que levará ao desenvolvimento do CCR em indivíduos com DM 2, pelo que se deduz que a administração de insulina exógena contribuirá ainda mais para a manutenção de níveis sanguíneos elevados de insulina e, conseqüentemente, aumentar o risco de desenvolvimento de cancro nos indivíduos com DM 2.<sup>43</sup>

Como tal, analisando o efeito do tratamento com insulina em indivíduos com DM 2 e, comparativamente à terapêutica com metformina em monoterapia, a terapêutica com insulina em exclusivo encontra-se associada a um aumento do risco de desenvolvimento de CCR. Verifica-se, contudo, uma redução do risco de desenvolvimento de cancro quando à insulina se associa a metformina. O uso de insulina encontra-se ainda associado a um aumento de todas as causas de mortalidade.<sup>5,10,17,36</sup>

Em termos de duração da terapêutica com insulina, verificou-se existir uma correlação positiva entre a duração da insulinoterapia e um maior risco de um indivíduo com DM 2 desenvolver CCR, sendo que doentes submetidos a insulinoterapia de forma cumulativa durante pelo menos 3 anos apresentam um risco de desenvolvimento de

CCR cerca de três vezes superior, comparativamente com indivíduos que não receberam insulina (Fig. 5 e 6).<sup>31,37</sup>

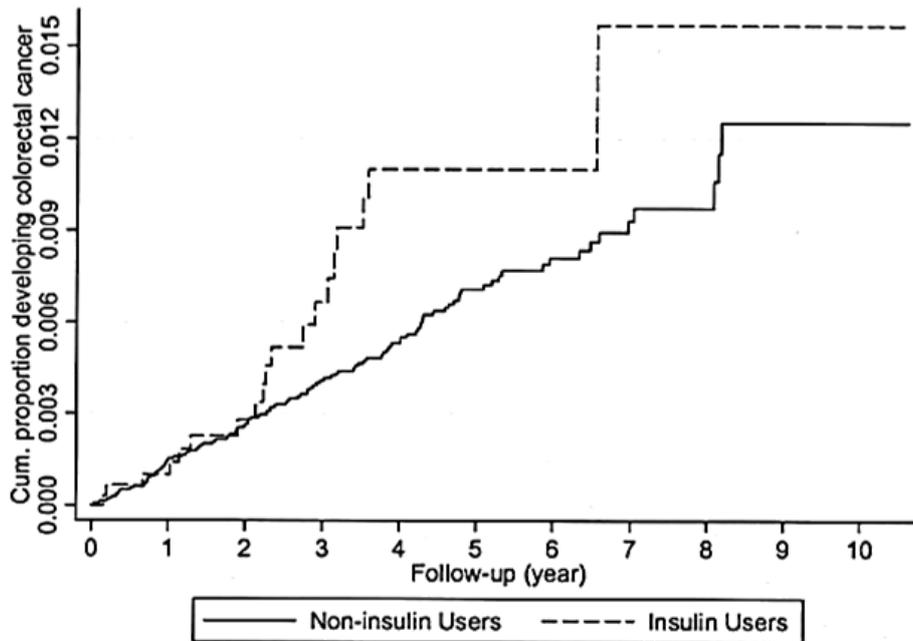


Figura 5 – Proporção cumulativa de doentes que desenvolveram CCR, entre indivíduos com DM 2 que receberam insulina durante pelo menos um ano, comparativamente com indivíduos com DM 2 não insulino-tratados. Figura de *Insulin Therapy and Colorectal Cancer Risk Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients*.<sup>31</sup>

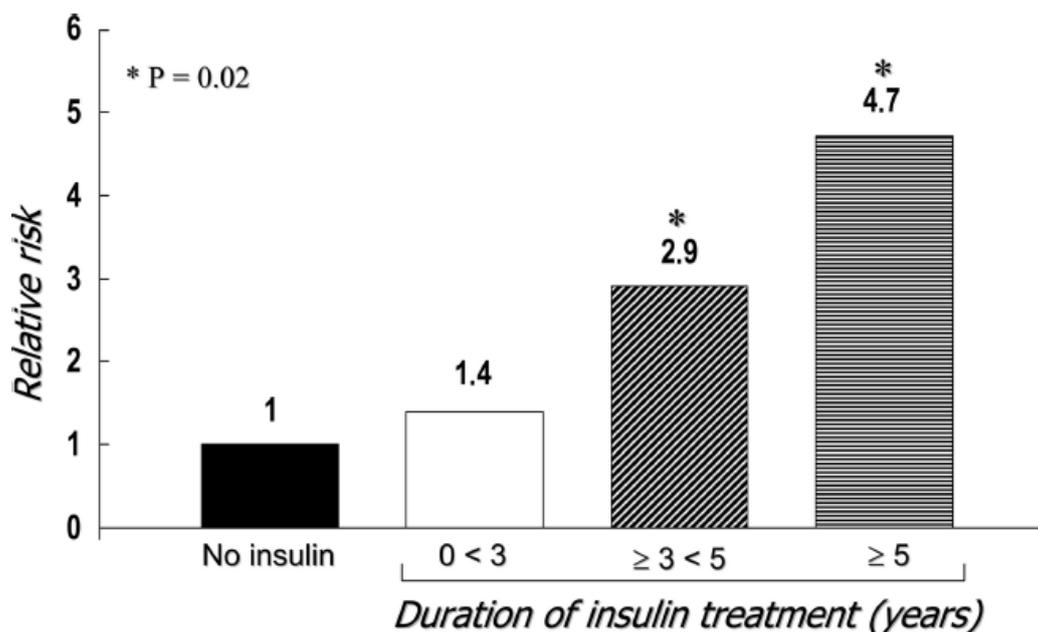


Figura 6 – Risco relativo de desenvolvimento de CCR em relação com a duração da insulinoaterapia. Figura de *The association between Diabetes, Insuline Use, and Colorectal Cancer among Whites and African Americans.*<sup>43</sup>

Quando comparando diferentes tipos de insulina (humana e análogos de insulina humana, como a insulina glargina), não se verificam diferenças no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de cancro.<sup>17,36</sup> No entanto, alguns estudos afirmam que ainda não se sabe ao certo se os análogos de insulina terão uma ação mais mitogénica que a insulina humana.<sup>11</sup>

#### 4.3.2.5. Outras terapêuticas

Não existem ainda estudos realizados em humanos que avaliem se existe alguma associação entre as novas terapêuticas farmacológicas utilizadas na DM 2 e o risco de desenvolvimento do CCR.

#### 4.4. Rastreio do Carcinoma Colorretal nos doentes com Diabetes Mellitus tipo 2

O Carcinoma Colorretal (CCR) é uma neoplasia maligna cuja incidência tem vindo a aumentar, facto que se encontra relacionado com o sedentarismo, obesidade, tabagismo, história familiar de CCR, predisposição genética, e ainda com a uma alimentação rica em carnes vermelhas e gorduras saturadas e pobre em fibras e vegetais.<sup>4-7</sup>

Dados do projeto GLOBOCAN 2012 revelam que em Portugal o CCR é a 2<sup>a</sup> forma mais comum de cancro no género masculino (incidência de 14,8% do total) e no género feminino (incidência de 14,1% do total), com uma taxa de mortalidade de 15,7% e 15,9% do total, respetivamente (Fig. 7).

Na Europa o CCR surge como a 3<sup>a</sup> forma mais comum de cancro no género masculino (incidência de 13,2% do total) e a 2<sup>a</sup> forma mais comum no género feminino (incidência de 12,7% do total), com uma taxa de mortalidade de 11,6% e 13,0% do total, respetivamente. Em termos mundiais surge, à semelhança da Europa, como a terceira forma mais comum de cancro no género masculino (incidência de 10% do total) e a segunda forma mais comum no género feminino (incidência de 9,2% do total), com uma taxa de mortalidade de 8% e 9% do total, respetivamente.<sup>44</sup>

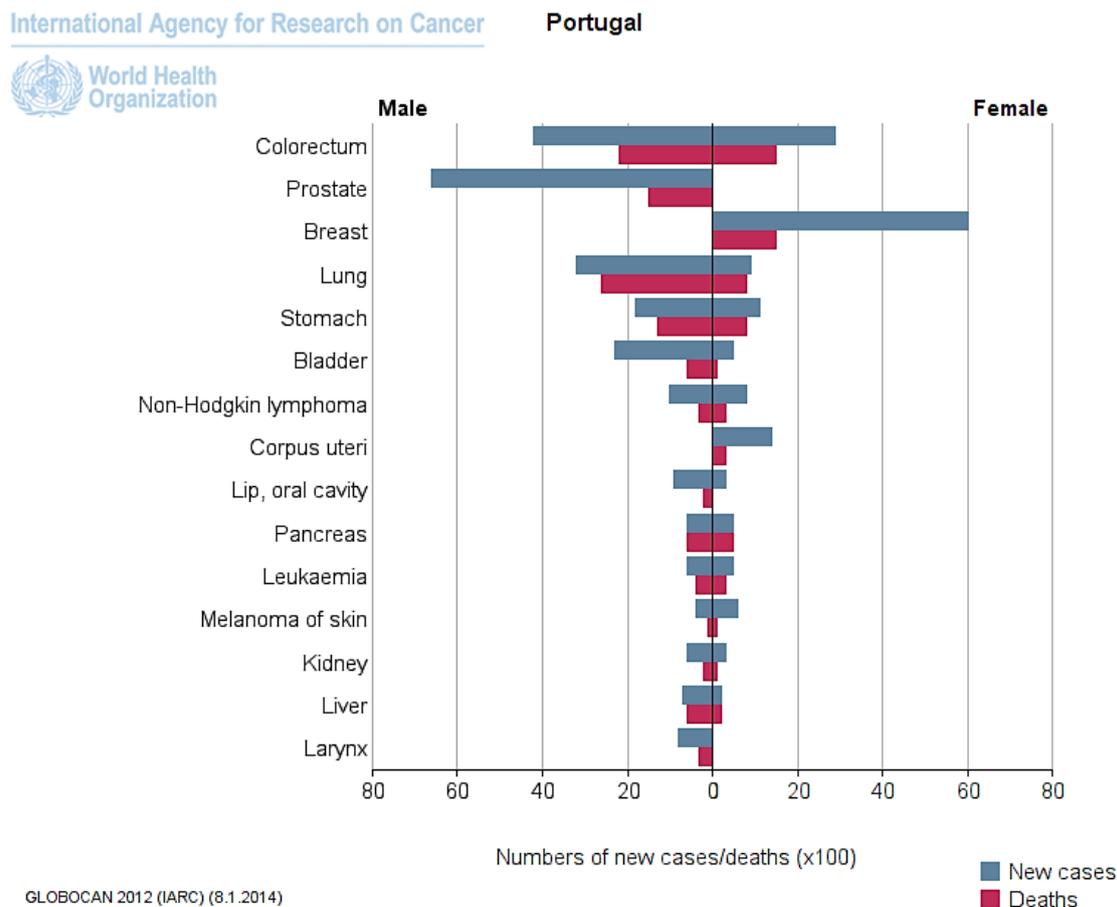


Figura 7 – Incidência e Mortalidade por cancro nos géneros masculino e feminino em Portugal. Figura de *International Agency for Research on Cancer – GLOBOCAN 2012*.<sup>44</sup>

Como estratégia de rastreio do CCR, segundo as últimas diretrizes publicadas em 2012 pelo American College of Physicians, é feito um rastreio de base populacional a todos os indivíduos assintomáticos sem fatores de risco para CCR, entre os 50 e os 74 anos. Certos grupos específicos, com alto risco de vir a desenvolver CCR, como é o caso de indivíduos com história familiar de CCR ou adenomas colorretais, Polipose Adenomatosa Familiar, Carcinoma Colorretal Hereditário Não Polipósico, Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa, iniciam rastreio aos 40 anos de idade ou 10 anos mais cedo que a idade de diagnóstico de CCR no familiar mais novo afetado, e com diferente

periodicidade. Na população com baixo risco de vir a desenvolver CCR, o rastreio é realizado através da pesquisa anual de sangue oculto nas fezes, sigmoidoscopia flexível de 5 em 5 anos e colonoscopia de 10 em 10 anos. Indivíduos com mais de 75 anos ou com comorbidades associada (antecedentes de DM 2, doenças cardiopulmonares, AVC...) e esperança de vida inferior a 10 anos não devem ser rastreados.<sup>45</sup>

Como previamente mencionado, sabe-se que indivíduos com DM 2, particularmente aqueles submetidos a insulino terapia, apresentam um risco mais elevado de vir a desenvolver CCR. Tendo em conta este facto, poder-se-á pensar que o CCR nestes doentes poderia ser mais precocemente detetado através da implementação de um programa de rastreio de início mais precoce e com menor periodicidade, dado tratar-se de um grupo de risco, particularmente naqueles submetidos a insulino terapia. No entanto seriam necessários estudos prospetivos que assim o indicassem para tal implementação.

Além disso, sabe-se que doentes com DM 2 com pior controlo metabólico ( $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ ) e, portanto, com maior risco de desenvolvimento de CCR devido aos elevados níveis de insulina e de IGF-1 circulantes, visitam o seu médico de família com menor frequência e, mesmo quando o fazem regularmente, são geralmente menos cooperantes no que diz respeito ao cumprimento das recomendações do rastreio do CCR.<sup>46</sup>

Assim, e utilizando a evidência epidemiológica, um estudo realizado por *Nagel, 2006*, propõe que todos os indivíduos com DM 2 deveriam ser submetidos a colonoscopia, particularmente antes de iniciar terapêutica com insulina, e que os intervalos de rastreio não deveriam exceder os cinco anos.<sup>47</sup>

Atualmente ainda não existe um plano de rastreio definido para este grupo.

## 5. CONCLUSÕES

Alguns dos estudos realizados com o intuito de determinar se existe uma relação entre a DM e o CCR não distinguem especificamente se se referem à DM 1 ou DM 2, mencionando apenas a presença de DM no momento de diagnóstico do cancro. No entanto, dado que a maioria dos indivíduos diabéticos (90-95%) apresenta DM 2, e sabendo que na maioria dos casos o diagnóstico de DM foi realizado numa idade já avançada, podemos extrapolar que na maioria dos estudos as conclusões a que se chega se referem à DM 2. Esta distinção entre DM 1 e DM 2 é extremamente importante, dado que o facto de cada uma apresentar o seu próprio mecanismo fisiopatológico tem diferentes implicações na sua associação com o desenvolvimento do cancro.

O CCR partilha vários fatores de risco com a DM 2, pelo que uma associação positiva entre os dois se pode dever a fatores ambientais comuns, nomeadamente obesidade, idade, estilo de vida sedentário e alimentação ocidental rica em gorduras saturadas e pobre em frutas, fibras e vegetais. No entanto, mesmo após ajuste destas variáveis, os diversos estudos mostraram existir uma associação positiva entre a DM 2 e o CCR, o que nos leva a supor que a DM 2 constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento do CCR. A insulinoresistência e a hiperinsulinémia persistente poderão, assim, ser consideradas como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de CCR, assim como os fatores ambientais previamente conhecidos.

Além da insulinoresistência, também o próprio sistema IGF desempenha um papel devesas importante no desenvolvimento do CCR nos indivíduos com DM 2, tendo-se observado níveis significativamente mais elevados de IGF-1 e de IGF-2 nos indivíduos com DM 2 que desenvolveram CCR, comparativamente com os grupos controlo.

Verificou-se ainda que os indivíduos com DM 2, sobretudo os caucasianos e asiáticos, apresentam um risco mais elevado de desenvolver CCR, e que esta associação se verifica em ambos os géneros, com maior frequência no cólon comparativamente ao reto, e independentemente dos anos de duração da doença.

Assim, o CCR deve ser considerado como uma das várias complicações da DM 2, e o risco de o vir a desenvolver pode ser potenciado pela terapêutica farmacológica, nomeadamente no que diz respeito ao uso das sulfonilureias e insulina.

Sabemos ainda que a incidência e prevalência da DM 2 tem vindo a aumentar e como tal, e tendo em conta os resultados acima mencionados, é de esperar que a incidência de CCR venha a aumentar ainda mais nos próximos anos. Assim, e de forma a detetar mais precocemente casos de CCR nestes doentes, alerta-se para a necessidade de dar uma maior atenção ao rastreio do CCR nos indivíduos com DM 2, particularmente em caucasianos e asiáticos, visto estes indivíduos apresentarem um maior risco de desenvolver CCR.

Apesar de todas estas conclusões acima mencionadas, verificou-se que ainda assim, alguns dos vários estudos realizados nesta área científica não têm em conta o peso de variáveis como o tabagismo, a idade, a obesidade, a história familiar, a alimentação rica em gorduras e pobre em fibras e vegetais, pelo que serão necessários mais estudos a longo prazo, e com controlo das várias variáveis de enviesamento, de forma a garantir a veracidade destas conclusões e de modo a concluir acerca da necessidade de implementar um rastreio mais precoce ou com menor periodicidade do CCR, nestes doentes.

## AGRADECIMENTOS

À FMUC (FMUC - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal) e ao SEDM (SEDM – Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo), por me terem concedido a oportunidade de aprofundar o tema explorado nesta tese.

À Professora Doutora Leonor Gomes, minha orientadora, por toda a amabilidade, disponibilidade, prontidão e profissionalismo que a descrevem.

À minha família, pelo apoio incondicional e pela compreensão pelos momentos de menor atenção da minha parte.

Aos meus amigos, pelo apoio e o incentivo constantes, que ajudaram na motivação para a concretização deste trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

1. Direção Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. 2011. p. 1–13.
2. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números 2013 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. 2013. p. 1–72.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67–74.
4. Sun L, Yu S. Diabetes mellitus is an independent risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1586–97.
5. Jiang Y, Ben Q, Shen H, Lu W, Zhang Y, Zhu J. Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(11):863–76.
6. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911–21; quiz 1922.
7. Giouleme O, Diamantidis MD, Katsaros MG. Is diabetes a causal agent for colorectal cancer? Pathophysiological and molecular mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2011;17(4):444–8.
8. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Definição, Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [document on the Internet]. 2012 [updated 2014 Jan 6; cited

- 2014 Jan 18]. Available from: <http://www.spd.pt/index.php/grupos-de-estudo-mainmenu-30/classificacao-da-diabetes-mellitus-mainmenu-175>.
9. Correia LG, Boavida JM, Raposo JF, Mesquita AC, Fona C, Carvalho R, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Diabet Med*. 2010;27(8):879–81.
  10. Cohen DH, LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(5):27–45.
  11. Cannata D, Fierz Y, Vijayakumar A, LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? *Mt Sinai J Med*. 2010;77(2):197–213.
  12. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional para a Diabetes - Orientações Programáticas. 2012. p. 1–9.
  13. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006. p. 1–50.
  14. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin ( HbA1c ) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. 2011. p. 1–25.
  15. LeRoith D, Scheinman EJ, Bitton-Worms K. The Role of Insulin and Insulin-like Growth Factors in the Increased Risk of Cancer in Diabetes. *Rambam Maimonides Med J*. 2011;2(2):e0043.
  16. LeRoith D, Roberts Jr. CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett*. 2003;195(2):127–37.

17. Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. *Curr Diab Rep.* 2010;10(2):93–100.
18. Ishino K, Mutoh M, Totsuka Y, Nakagama H. Metabolic syndrome: A novel high-risk state for colorectal cancer. *Cancer Lett.* 2012;1–6.
19. International Association for the Study of Obesity. Obesity prevalence worldwide [document on the Internet]. [updated 2014 Jan 6; cited 2014 Jan 18] Available from: <http://www.iaso.org/resources/world-map-obesity>
20. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1576–85.
21. Khalili H, Chan AT. Is diabetes a risk factor for colorectal cancer? *Dig Dis Sci.* 2012;57(6):1427–9.
22. Schoen RE, Weissfeld JL, Kuller LH, Thaete FL, Evans RW, Hayes RB, et al. Insulin-like growth factor-I and insulin are associated with the presence and advancement of adenomatous polyps. *Gastroenterology.* 2005;129(2):464–75.
23. Chi F, Wu R, Zeng YC, Xing R, Liu Y. Circulation insulin-like growth factor peptides and colorectal cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2013;40(5):3583–90.
24. Soranna D, Scotti L, Zambon A, Bosetti C, Grassi G, Catapano A, et al. Cancer risk associated with use of metformin and sulfonylurea in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Oncologist.* 2012;17(6):813–22.

25. Kramer HU, Schottker B, Raum E, Brenner H. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: meta-analysis on sex-specific differences. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1269–82.
26. Kramer HU, Muller H, Stegmaier C, Rothenbacher D, Raum E, Brenner H. Type 2 diabetes mellitus and gender-specific risk for colorectal neoplasia. *Eur J Epidemiol*. 2012;27(5):341–7.
27. Vinikoor LC, Long MD, Keku TO, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. The association between diabetes, insulin use, and colorectal cancer among Whites and African Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1239–42.
28. Ren X, Zhang X, Gu W, Chen K, Le Y, Lai M, et al. Type 2 diabetes mellitus associated with increased risk for colorectal cancer: evidence from an international ecological study and population-based risk analysis in China. *Public Health*. 2009;123(8):540–4.
29. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33411.
30. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of metformin is not associated with a decreased risk of colorectal cancer: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(2):280–6.
31. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1044–50.

32. Qiu H, Rhoads GG, Berlin JA, Marcella SW, Demissie K. Initial metformin or sulphonylurea exposure and cancer occurrence among patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2012;15(4):349–57.
33. Direção Geral de Saúde. *Terapêutica da Diabetes Mellitus tipo 2: metformina.* 2011. p. 1–13.
34. Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention. *Int J Mol Sci.* 2013;14(9):17279–303.
35. Zhang Z, Zheng Z, Kan H, Song Y, Cui W, Zhao G, et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2323–8.
36. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(9):1766–77.
37. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM. Oral insulin secretagogues, insulin, and cancer risk in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1170–5.
38. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One.* 2013;8(8):71583–95.
39. Smiechowski B, Azoulay L-, Yin H, Pollak MN, Suissa S. The use of metformin and colorectal cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(10):1877–83.

40. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology*. 2012;55(5):1462–72.
41. Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med*. 2007;5:17.
42. Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, Siegel ER, Midathada M V, Kim L, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1476–81.
43. Chiasson JL. Early insulin use in type 2 diabetes: what are the cons? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S270–4.
44. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [document on the Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [updated 2014 Jan 6; cited 2014 Jan 18. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
45. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins Jr. RH, Humphrey LL, Levine J, Sweet DE, et al. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156(5):378–86.
46. Wilkinson JE, Culpepper L. Associations Between Colorectal Cancer Screening and Glycemic Control in People With Diabetes, Boston, Massachusetts, 2005-2010. *Centers Dis Control Prev*. 2011;8(4):1–9.

47. Nagel JM, Göke B. [Colorectal carcinoma screening in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Z Gastroenterol.* 2006;44(11):1153–65.