

## **A RELAÇÃO ENTRE DIABETES MELLITUS TIPO 2 E CÂNCER DE MAMA, A PARTIR DO EFEITO WARBUNG**

*Letícia de Fátima Moreira<sup>1</sup>, Elenice Stroparo<sup>2</sup>*

### **Resumo**

Este estudo é uma revisão de literatura sobre a presença de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) em pacientes com câncer de mama, a partir do efeito *Warbung*. O estudo surgiu da necessidade de uma análise aprofundada sobre a forte relação entre as duas doenças e se a DM2 influencia no mal prognóstico desta neoplasia. Para retratar o tema foi utilizada a teoria do impedimento da fosforilação oxidativa. Foram pesquisados artigos do banco de dados SciELO (Scientific Eletronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed, de 2010 a 2018. Os diversos fatores de risco são apontados atribuindo maior enfoque na obesidade, pois, no geral, acompanha a DM2, sendo que TNF- $\alpha$  e IL-6 os promotores de proliferação celular. Dentro da pesquisa de DM2, os marcadores como a hiperglicemia, possibilita a produção excessiva de ROS, e a hiperinsulinemia, parece ser um fator de risco para o crescimento de células cancerígenas. Deste modo, foi demonstrado que a DM2 é um mal prognóstico em associação com o câncer de mama.

*Palavras-chave: Anaerobic glycolysis. Oxidative phosphorylation. Breast cancer e type 2 diabetes and breast câncer.*

### **Abstract**

This study is a review of the literature on the presence of Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) in patients with breast cancer from the *Warbung* effect. The study arose from the need for an in-depth analysis of the strong relationship between the two diseases and whether DM2 influences the poor prognosis of this neoplasia. To portray the theme, the theory of the impediment of oxidative phosphorylation was used. Articles from the SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Virtual Health Library) and PubMed database were searched from 2010 to 2018. The various risk factors are pointed out with a greater focus on obesity, since, in general, it accompanies the DM2, with TNF- $\alpha$  and IL-6 being the promoters of cell proliferation. Within DM2 research, markers such as hyperglycemia, allowing the overproduction of ROS, and hyperinsulinemia, appear to be a risk factor for the growth of cancer cells. Thus, it has been shown that DM2 is a poor prognosis in association with breast cancer.

*Keywords: Anaerobic glycolysis. Oxidative phosphorylation. Breast cancer and type 2 diabetes and breast câncer.*

### **1 Introdução**

A principal via de absorção e armazenamento de energia ocorre através do consumo de carboidrato, sendo a linha de frente para a assimilação da glicose (SILVEIRA et al., 2011). O consumo celular desta molécula acontece de formas distintas, uma vez que depende da presença ou não de oxigênio. Tudo se inicia no citoplasma, onde acontece a biometabolização da glicose

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina, Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

<sup>2</sup> Farmacêutica, Professora da Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, PR.

em piruvato. Na via anaeróbica (sem oxigênio) esse último é transformado em ácido láctico pela enzima lactato desidrogenase, situação que promove a acidificação do meio, porém obtém como saldo final 2 adenosina trifosfato – ATP (AKRAM, 2013).

A via final comum, que ocorre na mitocôndria, sendo a que gesta maior quantidade de ATP é conhecida como fosforilação oxidativa. Nela o oxigênio oxida a nicotinamida-adenina-dinucleotídeo reduzida (NADH) e flavina adenina dinucleotídeo reduzida (FADH<sub>2</sub>) através da cadeia transportadora de elétrons. Esta compartilha 4 complexos denominados de I (NADH-ubiquinona oxidoreductase), II (succinato-ubiquinona), III (ubiquinol-citocromo c oxidoreductase) e IV (citocromo c oxidase), que funcionam como uma bomba de prótons para a formação de energia pela ATP-sintase (NATH e VILLADSEN, 2015).

Otto Heinrich Warburg, fisiologista e bioquímico alemão, em 1926, propôs a teoria, que ganhou prêmio Nobel de Medicina, na qual mais tarde seria chamada de efeito Warburg. Esta propunha que células neoplásicas apresentam um distúrbio mitocondrial que impede a fosforilação oxidativa (LIBERTI e LOCASALE, 2016). Desse modo, faz com que a glicólise anaeróbica - fermentação – esteja 200 vezes mais presente nessas células (AKRAM, 2013).

Situação que não poderia ser diferente para uma das maiores causas de morte no mundo, o câncer de mama. Este tem convergido muito olhares para si (LOPES et al., 2011), em razão de ser a neoplasia mais comum em mulheres do Brasil e no mundo, representando 28% dos laudos feitos por ano. Por não apresentar uma única origem, os fatores de risco são múltiplos como: idade, fatores genéticos, fatores endócrinos e fatores comportamentais. Esses não garantem um provável diagnóstico, contudo mulheres acima de 50 anos com sobrepeso e obesidade apresentam maior risco relacionado à incidência patológica (INCA, 2016). Cerca de 20% das mulheres diagnosticadas com câncer de mama, também são identificadas com diabetes mellitus tipo 2 - DM tipo 2 (SEVERO, 2016).

O presente artigo teve o objetivo de explicar, a partir da teoria do impedimento da fosforilação oxidativa, a relação entre mulheres portadoras de Diabetes Mellitus tipo 2 e o câncer de mama. Com o intuito de responder se há forte relação entre as duas doenças e se a DM2 influencia no mal prognóstico desta neoplasia.

## 2 Método

Este estudo caracteriza-se por uma revisão de literatura realizada de julho a novembro de 2018, onde foram pesquisados artigos sobre o efeito *Warburg* e a relação entre DM tipo 2 e câncer de mama. Esta pesquisa foi feita a partir dos bancos de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed no qual foram usados artigos de 2010 a 2018. Os termos de busca foram: “câncer de mama, *anaerobic glycolysis*, *oxidative phosphorylation*, *breast cancer* e *type 2 diabetes and breast cancer*”.

## 3 Discussão

### 3.1 Metabolismo das células cancerosas

De acordo com Otto Warburg (1926), as células neoplásicas apresentam característica de degradar a glicose, para obter energia. Isso ocorre por duas vias, a fosforilação oxidativa e a glicólise anaeróbica – fermentação láctica. Contudo o tumor apresenta preferência pelo último método de degradação. Isso acontece, pois apesar de a fermentação apresentar um produto de ATP menor que a fosforilação oxidativa, essas células se adéquam aumentando a captação de glicose, que, conseqüentemente, leva ao aumento da glicólise (GANAPATHY-KANNIAPPAN e GESCHWIND, 2013). Essas células sofrem adaptação, devido à necessidade de promover a proliferação celular descontrolada e para se aderir num ambiente que atravessa mudanças significativas (IOMMARINI *et al.*, 2017).

A via anaeróbica comprova que por determinado tempo essas células sobrevivem sem a presença de oxigênio no soro com glicose, sem que haja lesão. Por isso, para a diminuição e morte da massa tumoral, não basta apenas diminuir a concentração de glicose no soro, pois ainda há fermentação reduzida a metade. O ideal seria interromper as duas vias produtoras para apoptose, assim como ocorre com as leveduras, pela falta de oxigênio (WARBUNG, 1926).

#### *Fatores de risco para o câncer de mama*

Essa neoplasia não apresenta uma única origem. Isso faz com que existam variadas condições relacionadas aos riscos existentes para essa doença se desenvolver (INUMARU, SILVEIRA e NAVES, 2011). Assim, fatores endócrinos como história de menarca precoce, não ter filhos, primeira gravidez após 30 anos, fatores comportamentais de ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade, exposição à radiação ionizante e fatores genéticos/hereditários como mutações no gene BRCA1, BRCA2 e p53, geram alto risco de neoplasia mamária (Tabela 1) (WORLD, 2018).

Tabela 1: Fatores de risco associados ao câncer de mama

Fatores ambientais	Fatores hormonais	Fatores genéticos
Obesidade e sobrepeso	Menarca precoce	Histórico familiar
Sedentarismo	Não ter tido filhos	Alteração genética
Consumo de bebida alcoólica	Primeira gravidez após os 30 anos	
Exposição frequente a raios-x	Não ter amamentado	
	Menopausa após os 55 anos	

Fonte: WORLD, 2018

#### *Influência da obesidade no câncer de mama*

Dentre os principais fatores de risco temos a obesidade, que causa grande alarme, pois é um dos principais elementos que podem levar ao câncer de mama (INCA, 2016). Essa

doença atinge 13% da população mundial, sendo conhecida por apresentar um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (PICON-RUIZ, 2017). Circunstância, que por si só gera preocupação, pois, apensar de ser necessário estabelecer relação entre pré x pós-menopausa, ainda sim, mulheres nessas condições tem maior probabilidade de desenvolver o câncer de mama (FORTNER, 2016).

O tecido adiposo obeso tem capacidade de criar um meio favorável ao crescimento de tumor, ao qual recebe o nome de pro-oncogênico. Isso acontece em virtude da multiplicação dos pré-adipócitos, que, conseqüentemente, proporciona aumento de leptina. Por essa razão, a ampliação acelerada desse tecido gera hipóxia, que desenvolve a inibição da adiponectina, secreção de citocinas pró-inflamatórias, IGF-1 e estrogênio, sendo responsáveis por possibilitar a invasão e metástase. Entretanto, a síndrome metabólica mais frequentemente presente em mulheres pós-menopausa é um problema de saúde característico e agravante quando relacionamos com a obesidade, a esse exemplo podemos citar a diabetes (PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

### 3.4 DM2 e o câncer de mama

A *International Diabetes Federation* (2017), no último atlas demonstrou que, no mundo, existem 425 milhões de pessoas que são afetadas pela Diabetes, sendo que 1 em cada 2 adultos, com Diabetes, não foram diagnosticados. Uma vez que do geral a diabetes tipo 2 corresponde a 90% casos. A hiperglicemia existente nesses pacientes, é o agente que acompanha rotineiramente portadores de Diabetes Mellitus tipo 2, porém, infelizmente, essa condição é conhecida como um agravante quando relacionado ao cancro mamário, pois, no geral, assiste juntamente com sobrepeso, maus hábitos alimentares, sedentarismo e afins (BERNARD, 2016).

As complicações da glicose em excesso no sangue podem atingir órgãos de diversas localidades, devido à toxicidade da molécula. Nas mamas, um dos problemas dessa origem, porém pouco divulgada, é a mastopatia diabética, que se trata de uma proliferação celular fibrosa, mas que ainda não houve relatos na literatura de forte relação com o câncer de mama. Contudo, alguns indícios já foram relatados, em que 16% das mulheres diagnosticadas apresentavam DM2, o que representa de 10 a 20% do risco de adquirir a neoplasia (FERRONI *et al.*, 2015). Bem como, a sobrevida de pacientes com câncer de mama e DM2 foi menor do que aquelas sem diabetes. Assim, associando a Diabetes Mellitus tipo 2 ao mal prognóstico de câncer de mama (XIAO-BO ZHAO e GUO-SHENG REM, 2016).

Segundo Ferroni *et al.* (2015), esse câncer pode ser diferenciado em subtipos de acordo com a expressão dos receptores hormonais, sendo esses ER (receptor de estrógeno), PR (receptor de progesterona) e HER2 (Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano). Este último é o gene que codifica a proteína HER2, capaz de sinalizar a necessidade de divisão mitótica. Entretanto, existe forte ligação entre HER2, hiperglicemia e resistência insulínica, fatores presentes na DM2. Isso faz com que HER2 aumente com a progressão da doença.

### 3.5 A hiperglicemia e o câncer de mama

Como já se sabe, a glicose é responsável por todo metabolismo das células cancerígenas, sendo a principal responsável pelo efeito proliferativo desta doença. Na DM2, é comum a hiperglicemia vir associada à hiperinsulinemia, que será descrita a seguir. Essa fusão gera um aumento, já conhecido, de várias linhagens celulares cancerígenas. Por essa razão, o controle glicêmico é fundamental para o bem do paciente. Com isso, existem dois fatores que podem ser cruciais no crescimento e multiplicação celular, devido ao aumento de glicose no sangue. O primeiro é a expansão da expressão dos receptores de colágeno e quinase-integrina e o segundo, é a produção em larga escala de superóxido pela fosforilação oxidativa. Ou seja, devido a um fator glicêmico a célula entra em estresse oxidativo, gerando espécies reativas de  $O_2$  (EROs). Com isso, o DNA sofre mutações que podem levar a carcinogênese (WANXING et al., 2014)

Os efeitos epigenéticos, também foram observados pela indução de ROS, como a hipo e hipermetilação, sendo relacionados à malignidade e progressão do câncer. Apesar disso, os danos celulares são promovidos pelo aumento das taxas glicolíticas, que produzem gliceração avançada (AGEs), que se relacionam com seus receptores (RAGE) gerando EROs e tornando ativo NF- $\kappa$ B (*responsável pela transcrição do DNA*). Como no evento descrito por Warburg, a diminuição da glicemia desses pacientes não é totalmente benéfica, devido à fermentação láctica preferencialmente realizada pelas células cancerígenas, sem que haja a diminuição de  $O_2$  (FERRONI et al., 2015).

### 3.6 A Hiperinsulinemia e o câncer de mama

Mulheres portadoras de Diabetes Mellitus com hiperinsulinemia apresentam alto risco de desenvolver câncer de mama, sendo associada ao mal prognóstico da doença (ROSTOKER et al., 2015). Isto pode acontecer devido à resistência insulínica presente nesta doença. Existem receptores de insulina nas mamas, o que com o excesso do hormônio aumenta a capacidade mitótica celular (SEVERO, 2016). Fatores como o aumento de estrógenos, expressão de citocinas pró-inflamatórias e ativação de IGFs são mecanismos favoráveis ao estabelecimento do câncer. Uma vez que a insulina, fator de crescimento semelhante à insulina IGF-1 e IGF-2 promovem o crescimento de tumor. Ou seja, apresem capacidade de multiplicar e difundir as células neoplásicas (BELARDI et al., 2013).

As mulheres com hiperinsulinemia denotam um diagnóstico ruim, mesmo sem DM2. Além disso, pacientes que apresentam diabetes mellitus tipo 2, em síndrome metabólica, exibem aumento de insulina e IGF-1, situação que leva ao aumento do risco de câncer de mama. O aumento sérico de insulina é inversamente proporcional a globulina que realiza a ligação com hormônios sexuais. Isso faz com que o estrogênio esteja em maior abundância e, também, aumente o risco de

neoplasia. TNF- $\alpha$  e IL-6 são maléficos no estímulo da subunidade  $\beta$  do receptor de insulina, levando ao encolhimento da distribuição de glicose, circunstância que pode levar a resistência insulínica (PICON-RUIZ *et al.*, 2017).

## Conclusão

A DM2 apresenta forte relação com a progressão do câncer de mama. Isso ocorre através de fatores como a obesidade, que influencia em mediadores como TNF- $\alpha$  e IL-6, que geram proliferação celular. Itens que relacionam a DM2 e obesidade, tais como hiperglicemia e hiperinsulinemia, também, são de forte relação com o câncer de mama. Isso através do consumo exagerado de glicose pelas células tumorais, respondendo ao efeito *Warburg*, proporciona espécies reativas de O<sub>2</sub>. Quanto à hiperinsulinemia, por si só, é de alto risco para o cancro mamário, sendo sua associação com IGFs a principal causa de proliferação acentuada. Logo, em razão desses malefícios, a DM2 é um mal prognóstico em câncer de mama.

Quando tratamos de câncer, todo estudo acerca deste é válido. Contudo, a investigação de tratamentos que promovam a diminuição da carga energética e aumentem a hipóxia apenas em células tumorais irão proporcionar um rumo diferente a ciência em relação ao câncer.

A pesquisa de câncer é uma das áreas de atuação do biomédico, podendo esse ser especialista tanto em citologia oncológica como em imagem. O seu papel diante ao câncer permeia pela análise biomolecular, alterações genéticas desse tumor, capacidade de relacionar a hereditariedade do câncer, análise de compostos que possam servir no tratamento, análises referentes aos marcadores bioquímicos e, também, fazer toda análise epidemiológica do câncer.

## Referências

- AKRAM, M. Mini-review on glycolysis and câncer. *J Canc Educ*, 1-4, 2013.
- BELARDI, V.; GALLAGHER, E. J.; NOVOSYADLYY, R.; LEROITH, D. Insulin and IGFs in obesity-related breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*.18(3-4):277-89, Dec, 2013.
- BERNARD, L.; REIX, N.; BENABU, J.-C.; GABRIELE, V.; MATHELIN, C. Cancer du sein et diabète de type 2 : des interactions complexes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. Volume 44, Issue 12, Pages 701-711, 2016.
- FERRONI, Patrizia; RIONDINO, Silvia; BUOMONO, <sup>Oreste</sup>; PALMIROTTA, <sup>Raffaele</sup>; GUAGAGNI, and, ROSELLI, Mario. Type 2 Diabetes and Breast Cancer: The Interplay between Impaired Glucose Metabolism and Oxidant Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 1-10, 2015;
- FORTNER, R.T.; KATZKE, V.; KÜHN, T.; KAKS, R. Obesity and Breast Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 208:43-65, 2016.
- GANAPATHY-KANNIAPPAN, S; GESCHWIND, JF. Tumor glycolysis as a target for cancer therapy: progress and prospects. *Mol Cancer*. Dec 3;12:152, 2013.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Câncer de mama: é preciso falar disso*. 4. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2016.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes atlas: Eight edition 2017. 8º Ed. IDF, 2017.

INUMARU, Livia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da and NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública* [online]. vol.27, n.7, pp.1259-1270, 2011.

IOMMARINI, L; GHELLI, A; GASPARRE, G; PORCELLI, AM. Mitochondrial metabolism and energy sensing in tumor progression. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* Aug;1858(8):582-590, 2017.

LIBERTI, M.V.; LOCASALE, J.W. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?. *Trends Biochem Sci.* Mar;41(3):211-218, 2016.

LOPES, F. M.; BRITO, W. K.; CAROCA, T. P.; JÚNIOR, A. R. S.; LISBOA, E. S.; SILVA, M. C.; PACHECO, J. B. P. A evolução das variáveis laboratoriais de um paciente com câncer de mama: estudo de caso. *Ensaios e ciência: Ciências biológicas, Agrárias e da Saúde.* Nº 4, vol. 15, p. 9-21, 2011.

NATH, S.; VILLADSEN, J. Oxidative phosphorylation revisited. *Biotechnology and Bioengineering*, 112(3), 429–43, 2015.

PICON-RUIZ, M.; MORATA-TARIFA, C.; VALLE-GOFFIN, J.J.; FRIEDMAN, E. R.; SLINGERLAND, J. M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin.* Sep;67(5):378-397, 2017.

ROSTOKER, R.; ABELSON, S.; BITTON-WORMS, K.; GENKIN, I.; BEM-SHMUEL, S.; DAKWAR, M.; ORR, Z. S.; CASPI, A.; TZUKERMAN, M.; LEROITH, D. Highly specific role of the insulin receptor in breast cancer progression. *Endocrine-Related Cancer*, 22(2), 145–157, 2015.

SEVERO, M. D. *Câncer de mama e diabetes mellitus*. São Paulo: SBD, 2016. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/notas-e-informacoes/1415-cancer-de-mama-e-diabetes-mellitus>> Acesso em: 08 out. 2018.

SILVEIRA, L. R.; PINHEIRO, C. H. J.; ZOPPI, C. C.; HIRABARA, S. M.; VITZEL, R. A.; CAROL, L. G.; BARBOSA, M. R.; SAMPAIO, I. H.; MELO, I. H. P.; FIAMONCINI, J.; CARNEIRO, E. M.; CURI, R. Regulação do metabolismo de glicose e ácido graxo no músculo esquelético durante exercício físico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 55/5, 2011.

WANXING, Duan; XIN, Shen; JIANJUN, Lei; QINHONG, Xu; YONGTIAN, Yu, RONG, Li, ERXI, Wu and QINGYONG Ma. Hyperglycemia, a Neglected Factor during Cancer Progression. *BioMed Research International.* 1-10, 2014.

WARBURG, O.; WIND, F.; NEGELEIN, E. THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol.* Mar 7; 8(6): 519–530, 1927.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breast cancer: prevention and control**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>>. Acesso em: 14 nov. 2018.

XIAO-BO ZHAO, MD and GUO-SHENG REN, MD. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 95(49), Dec. 2016.