

ARTÍCULO ORIGINAL

Diabetes mellitus como factor de riesgo para tumores renales de alto grado en pacientes manejados con nefrectomía radical en el Hospital Central Militar



J.A. Castelán-Martínez^{a,*}, J.G. Campos-Salcedo^b, J.J. Tórres-Gómez^b,
J.C. López-Silvestre^b, M.A. Zapata-Villalba^b, C.E. Estrada-Carrasco^b,
H. Rosas-Hernández^b, C. Díaz-Gómez^b, Z. Jimenez-Calixto^c y S. Gil-Villa^a

^a Servicio de Urología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México

^b Servicio de Urología, Hospital Central Militar, México, D.F., México

^c Servicio de Anatomía Patológica, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México

Recibido el 1 de octubre de 2014; aceptado el 28 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 7 de febrero de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer renal;
Diabetes mellitus;
Tumores renales

Resumen

Antecedentes: En México la diabetes mellitus es la segunda causa de muerte. Diversos estudios muestran una asociación entre la diabetes mellitus y el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer. Con respecto al cáncer renal, la diabetes no se considera un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, sin embargo se han publicado algunos estudios donde se observa cierta relación con el grado histológico del tumor renal.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos de 111 pacientes manejados con nefrectomía radical en el periodo de 2008 al 2013 por diagnóstico de cáncer renal. Se hicieron 2 grupos, uno de pacientes con diabetes mellitus en el momento de la cirugía (grupo 1: 27 pacientes) y otro sin este padecimiento (grupo 2: 84 pacientes).

Resultados: En el grupo de diabetes mellitus se presentaron 16 pacientes (59%) con carcinoma renal de alto grado histológico (Fuhrman grado 3-4), a diferencia del grupo 2 en el que 40 pacientes (47%) presentaron tumores con alto grado. Se realizó el análisis estadístico de los resultados siendo estadísticamente no significativo, sin embargo obteniendo un riesgo relativo de 1.6 en los pacientes diabéticos en comparación de los no diabéticos para tumores de alto grado.

Discusión: En los resultados obtenidos se observa en nuestra población una mayor proporción de tumores renales de alto grado en los pacientes con cáncer renal y diabetes mellitus en comparación con el grupo de pacientes no diabéticos.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia. Residente del Servicio de Urología, Hospital Central Militar, Blvd. Manuel Ávila Camacho SN, Lomas de Sotelo, Av. Industria Militar y General Cabral, Del. Miguel Hidalgo, C.P. 11200 México, Distrito Federal, Teléfono: +01 55 57 31 00, Ext: 1535, 5546130637.

Correo electrónico: mcaj6@yahoo.com (J.A. Castelán-Martínez).

KEYWORDS

Kidney cancer;
Diabetes mellitus;
Renal tumors

Diabetes mellitus as a risk factor for high-grade renal tumors in patients managed with radical nephrectomy at the *Hospital Central Militar***Abstract**

Background: In Mexico, diabetes mellitus is the second cause of death. Different studies show an association between diabetes mellitus and the risk for developing certain types of cancer, but kidney cancer is not regarded as one of them. However, some published studies have reported an unspecified relation to renal tumor histologic grade.

Methods: The clinical case records of 111 patients that underwent radical nephrectomy due to kidney cancer diagnosis within the time frame of 2008 and 2013 were reviewed. The patients were divided into two groups: group 1 (n=27), patients that presented with diabetes mellitus at the time of surgery and group 2 (n=84), patients that did not present with this disease.

Results: Sixteen patients (59%) in the group with diabetes mellitus had a high histologic grade (Fuhrman grade 3-4) of renal carcinoma and 40 patients (47%) in the group without diabetes had high-grade tumors. Statistical analysis of the results was performed, being non-statistically significant, however obtaining a relative risk of 1.6 in diabetic patients compared to non-diabetics in high grade tumors.

Discussion: Based on these results, the patients in our population that presented with kidney cancer and diabetes mellitus had a higher proportion of high-grade renal tumors than the non-diabetic patients.

© 2014 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma de células renales constituye el 2-3% de la totalidad de los cánceres en EE. UU.^{1,2}. Su incidencia se ha incrementado a nivel global en los últimos años². Los factores de riesgo ya establecidos son el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión³. La hipertensión y la obesidad se han incrementado en EE. UU., lo cual puede ayudar a explicar el aumento en la incidencia del carcinoma de células renales^{2,3}. En México, el cáncer renal constituye la 12.^a neoplasia más común⁴. En 2010 el INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer (13% del total), de las cuales 2.5% fueron por cáncer renal, ubicándose en el 12.^o lugar, con un índice de fatalidad de 0.52⁵.

La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud pública a nivel mundial, asociada a complicaciones agudas y crónicas⁶. Su prevalencia global está aumentando rápidamente como resultado del envejecimiento de la población, la urbanización y los cambios asociados al estilo de vida⁶. La población mexicana se considera de alto riesgo para desarrollar DM⁷. De acuerdo a los datos de la Encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT) 2012, se identificaron 6.4 millones de adultos mexicanos con diabetes, es decir, el 9.2% de los adultos en México han recibido ya un diagnóstico de diabetes. Según datos del INEGI, en el año 2012 esta enfermedad constituyó la segunda causa de muerte en la población mexicana⁷.

Estudios epidemiológicos han mostrado que los pacientes con DM tienen un riesgo mayor que la población general para desarrollar ciertos tipos de neoplasias malignas incluyendo hígado, tracto biliar, páncreas, colon y mama⁸. Los mecanismos que favorecen el desarrollo del cáncer son hipersulinemia con sobreexpresión de factor 1 de crecimiento similar a la insulina, presencia de citocinas inflamatorias y

especies de oxígeno reactivas, que resulta en disregulación de la proliferación celular y génesis tumoral⁹.

Con respecto al cáncer renal, no se ha demostrado que la DM sea un factor de riesgo para presentar la enfermedad, aunque se asocia de forma importante con la obesidad y la hipertensión¹⁰. Algunos autores han reportado un peor pronóstico en los pacientes con cáncer renal y DM, estudiando su relación con factores pronósticos como el tamaño tumoral o el grado histológico^{11,12}, y demostrando mayor mortalidad cáncer específica y de otras causas en los pacientes diabéticos¹⁰.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre la DM y el grado tumoral de acuerdo a su diferenciación nuclear (el cual es un factor pronóstico independiente) en pacientes con cáncer renal.

Material y método

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de cáncer renal postoperados de nefrectomía radical en nuestra institución en el periodo de enero 2008 a diciembre 2013. Se dividieron los pacientes en 2 grupos: el primer grupo con los pacientes que tenían diagnóstico de DM en el momento del tratamiento quirúrgico y el segundo grupo con pacientes no diabéticos. Se analizaron las siguientes variables clínicopatológicas: edad, sexo, tamaño del tumor, grado nuclear de acuerdo a la escala de Fuhrman y etapa clínica según el sistema TNM. Se realizó el análisis estadístico de los resultados mediante el software estadístico SPSS versión 22.0 para Mac (IBM SPSS, Inc., Chicago, Illinois, EUA). Se obtuvieron medidas de tendencia central, de dispersión y prueba de asociación de variables mediante chi-cuadrada, con el

Tabla 1 Resultados demográficos y clinicopatológicos de pacientes con cáncer renal en el Hospital Central Militar

Parámetros demográficos y clinicopatológicos		Grupo 1: DM (n=27)	Grupo 2: no DM (n=84)	p
Edad (años)		67.9±11.6	63.8 ±12.3	
Género (N, %)	Masculino	15 (55)	52 (62)	
	Femenino	12 (45)	32 (38)	
Riñón afectado (N, %)	Derecho	10 (37)	38 (45)	
	Izquierdo	17 (63)	46 (55)	
Tamaño (N, %)	Mayores de 7cm	14 (52)	41 (49)	
	Menores de 7cm	13 (48)	43 (51)	
Grado nuclear Fuhrman (N, %)	BAJO GRADO (1-2)	11 (41)	44 (52)	0.293
	ALTO GRADO (3-4)	16 (59)	40 (48)	
Grado nuclear Fuhrman (N, %)	I	2 (8)	9 (11)	
	II	9 (33)	35 (42)	
	III	10 (37)	26 (31)	
	IV	6 (22)	14 (16)	
Estadio clínico (N, %)	EC I	8 (30)	29 (34)	0.967
	EC II	5 (18)	15 (18)	
	EC III	6 (22)	16 (19)	
	EC IV	8 (30)	24 (29)	

DM: Diabetes mellitus, n: Número de pacientes, EC: Estadio clínico, No: Número, cm: Centímetros.

criterio para determinar significancia estadística con p menor de 0.05 y análisis de regresión logística para estimar el riesgo relativo.

Resultados

Los resultados se simplifican en la [tabla 1](#). Se incluyeron un total de 111 pacientes con cáncer renal en nuestro estudio, de los cuales el 24% (27 pacientes) padecían DM y constituyeron el grupo 1 de estudio, siendo el grupo 2 de 84 pacientes no diabéticos. En ambos grupos se observó una frecuencia mayor de hombres (15/27 [55%] para el grupo de DM y 52/84 [62%] para el grupo de no diabéticos). Con respecto a la edad a la fecha de la nefrectomía, se obtuvo en el grupo 1 una media de edad de 67.9 años, con una desviación estándar de ± 11.6 y en el grupo 2 una media de 63.8 años, con desviación estándar de ± 12.3 . Con respecto al riñón más frecuentemente afectado, en el grupo de DM se obtuvo que en 17 casos (63%) el riñón izquierdo presentó el tumor, siendo más afectado en este grupo el polo superior en 11 casos (40%). En el grupo 2 también predominó el riñón del lado izquierdo en un 55% de los tumores. La media del tamaño de los tumores en el grupo 1 fue de 7.2 cm, con una desviación estándar de 2.5, siendo 12 tumores mayores de 7 cm (44%), a diferencia del grupo 2 con una media de 7.4 cm y una desviación estándar de 4, presentando 33 tumores mayores de 7 cm (39%). Con respecto al grado de diferenciación nuclear de la escala de Fuhrman ([fig. 1](#)), en el grupo de DM 16 pacientes (59%) presentaron tumores con carcinoma renal de alto grado (grado 3-4), siendo más frecuente el grado 3 con 10 casos (37%), a diferencia del grupo 2 en el que se documentaron 40 tumores (48%) con alto grado, siendo el más común el grado 2 con 35 casos (42%). Se realizó el análisis inferencial para valorar correlación de variables mediante la prueba estadística Chi-cuadrada, obteniendo un valor p de 0.293 y posteriormente un análisis de regresión

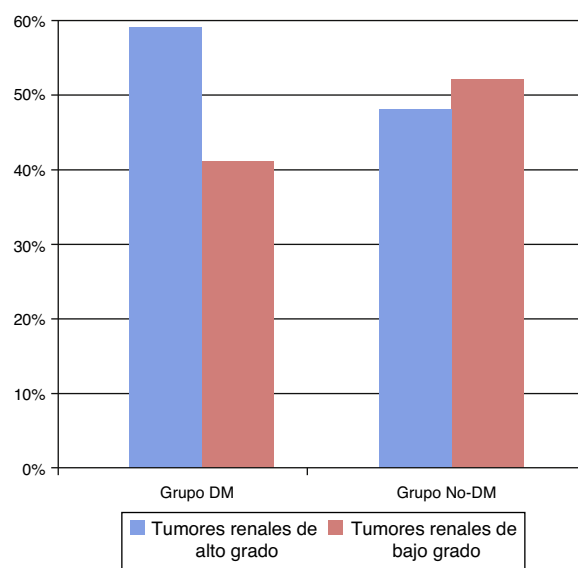


Figura 1 Proporción de tumores renales de alto y bajo grado en ambos grupos de estudio. DM: diabetes mellitus.

logística, presentando un riesgo relativo de 1.6, con un intervalo de confianza de 0.66 a 3.85. Finalmente se encontró que la etapa clínica en ambos grupos fue similar, siendo en el grupo de DM las etapas I y IV las más frecuentes con 8 casos (29%), y en el grupo 2 predominó la etapa I con 29 casos (34%), seguida de la etapa IV con 24 pacientes (28%).

Discusión

De acuerdo a publicaciones realizadas principalmente en EE. UU., se ha demostrado la prevalencia más alta de DM y obesidad en la población hispana^{8,13,14}, además de observar en algunos estudios un peor pronóstico en los pacientes con

cáncer renal y DM¹⁰⁻¹², en lo cual radica la trascendencia de realizar el presente estudio en nuestra población. A pesar de que se ha demostrado cierta relación entre la DM y algunos tipos de cáncer como de colon, hígado, páncreas, mama, no se ha comprobado mayor riesgo para desarrollar cáncer renal⁸⁻¹¹. En nuestro estudio observamos la presencia de DM en una gran proporción de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal (24%), comparable con los resultados obtenidos en estudios realizados en otras instituciones^{8,12}, en los cuales se ha evidenciado incluso cierto papel de la DM en el desarrollo del cáncer renal sin lograr demostrarlo. Algunos factores podrían favorecer el riesgo de cáncer renal en los pacientes diabéticos como son la exposición prolongada y sostenida a altas concentraciones de glucosa e insulina, factores proinflamatorios, y el incremento del factor de crecimiento similar a la insulina que favorece la proliferación y diferenciación, y también inhibe la apoptosis^{8,10,15}.

Algunos estudios realizados principalmente en población asiática han demostrado relación con algunas variables de mal pronóstico para cáncer renal en los pacientes diabéticos, como el tamaño tumoral o la diferenciación nuclear^{8,11,12}; además de mayor mortalidad específica y de otras causas en dichos pacientes^{8,15}. En nuestro estudio observamos que en el grupo de DM era mayor la proporción de tumores renales de alto grado de acuerdo a la escala de Fuhrman (grado 3-4) en comparación con el grupo no diabético, sin lograr demostrar una diferencia estadísticamente significativa al someter los resultados a una prueba estadística de asociación como fue Chi-cuadrada (p mayor de 0.05), descartando la hipótesis establecida, a diferencia de lo reportado por Otuncemur y colaboradores en su estudio obteniendo una correlación estadísticamente significativa¹². Sin embargo, al realizar el análisis de regresión logística para valorar riesgo relativo, obtuvimos que la población de pacientes diabéticos presentaron un incremento de 1.6 veces la probabilidad de presentar tumores de alto grado en comparación con el grupo no diabéticos. Aunque no es concluyente, este hallazgo es importante como base para desarrollar estudios subsecuentes con una cantidad mayor de pacientes y a nivel nacional, para poder obtener conclusiones más determinantes aplicadas a nuestra población y en relación a las mismas, establecer medidas de prevención, detección temprana y tratamiento oportunos en nuestros pacientes diabéticos. No se observó mayor proporción de tumores de gran tamaño o en estadios clínicos más avanzados en el momento del diagnóstico en los pacientes diabéticos en comparación con el grupo de pacientes sin esta comorbilidad, lo cual podría estar relacionado más con el diagnóstico tardío, concordando con lo observado en otros trabajos^{8,12}.

Conclusiones

Recientemente se ha incrementado el interés por demostrar la relación existente entre DM y el riesgo de presentar cáncer renal sin lograr establecer una causalidad, aunque si se ha relacionado con un peor pronóstico en relación a la mortalidad cáncer específica y global. En nuestro estudio no logramos demostrar una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes con diabetes mellitus y el carcinoma renal de células claras de alto grado tumoral; sin

embargo, observamos un incremento en el riesgo de presentarlo, obteniendo una probabilidad mayor en los pacientes diabéticos de 1.6 veces en comparación con el grupo de pacientes no diabéticos. No hay suficiente información al respecto en la literatura mundial, y en nuestro país es el primer estudio de este tipo en realizarse.

Al ser considerada la raza latina una población de riesgo para presentar diabetes mellitus y debido a que la proporción de pacientes con cáncer renal que padecen dicha enfermedad es considerable, es importante llevar a cabo un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado a fin de definir con más peso estadístico la relación entre la diabetes mellitus y el carcinoma renal de alto grado tumoral.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
2. DeCastro J, McKiernan J. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008;35:581-92.
3. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al., European Association of Urology Guideline Group. EAU guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 update. *Eur Urol*. 2010;58:398-406.
4. Dirección General de Epidemiología (DGE). Base de datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2004-2006 (RHNM). Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). México: Secretaría de Salud.
5. Aldaco F. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mex Onc*. 2012;11:371-9.
6. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.
7. Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) y Secretaría de Salud (SSA). Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar las políticas públicas para su prevención y control. Instituto Nacional de Salud Pública. 2012 [recuperado 23 Sep 2014]. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/DiabetesMellitus.pdf>
8. Habib S, Prihoda T, Luna M, et al. Diabetes and risk of renal cell carcinoma. *J Cancer*. 2012;3:42-8.
9. Zelenko Z, Gallagher EJ. Diabetes and cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43:167-85.
10. Psutka SP, Stewart SB, Boorjian SA, et al. Diabetes mellitus is independently associated with an increased risk of mortality among clear cell renal cell carcinoma patients. *J Urol*. 2014;192:1620-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.06.014>.
11. Lee S, Hong KS, Kwak C, et al. Prognostic significance of diabetes mellitus in localized renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:318-24.
12. Otuncemur A, Ozbek E, Sahin S, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for high grade renal cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:3993-6.
13. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: General information and national estimates on

- diabetes in the United States. Atlanta, Ga: US Dept of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2005.
14. Trapido EJ, Chen F, Kavis K, et al. Cancer among Hispanic males in south Florida. *Arch Intern Med.* 1994;154:177–85.
 15. Washio M, Mori M, Khan M, et al. Diabetes mellitus and kidney cancer risk: The results of Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC Study). *Int J Urol.* 2007;14:393–7.