



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

o

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Titulación: Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Tipo de Trabajo: Revisión bibliográfica sistemática

**Relación entre diabetes y cáncer de
páncreas**

Estudiante: Tamara García Fernández

Tutor: José Manuel González de Buitrago Arriero

Salamanca, mayo de 2019

ÍNDICE

Índice de Abreviaturas.

Resumen.

1. Introducción.

1.1. Diabetes mellitus.

1.1.1. Tipos.

1.1.2. Epidemiología.

1.1.3. Diagnóstico.

1.1.4. Tratamiento.

1.2. El páncreas.

1.3. Cáncer de páncreas.

1.3.1. Factores de riesgo.

1.3.2. Sintomatología.

1.3.3. Diagnóstico y tratamiento

2. Objetivos.

3. Estrategia de búsqueda y selección de estudios.

4. Síntesis y análisis de los resultados.

5. Conclusión.

6. Bibliografía.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

- **CP** (Cáncer de páncreas).
- **DM** (Diabetes Mellitus).
- **ADA** (American Diabetes Association).
- **MODY** (Maturity Onset Diabetes of the Young).
- **IDF** (International Diabetes Foundation).
- **OMS** (Organización Mundial de la Salud).
- **TC** (Tomografía Computerizada).
- **MRI** (Imágenes por Resonancia Magnética).
- **ERCP** (Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica).
- **MRCP** (Colangiopancreatografía por Resonancia Magnética).
- **PTC** (Colangiopancreatografía Transhepática Percutánea).
- **PET** (Tomografía por emisión de positrones).
- **RR** (Riesgo relativo)
- **IAPP** (Polipéptido Amiloide de los Islotes).
- **PI3-K** (Fosfatidilinositol 3-quinasa).
- **ADO** (Antidiabéticos orales)
- **HMGA1** (Proteína del grupo de alta movilidad).
- **ATP** (Adenosín Trifosfato).
- **AMP** (Adenosín Monofosfato).
- **AMKP** (MP-activated protein kinase).
- **GTPasa** (guanosina trifosfatasa).

RESUMEN.

La diabetes mellitus (DM) y el cáncer son afecciones crónicas y multifactoriales, siendo dos de las enfermedades con mayor prevalencia en la población a nivel mundial, afectando así a millones de personas.

Numerosos estudios asocian la diabetes con distintas neoplasias, en especial, con el cáncer de páncreas (CP). No obstante, el papel que juega la diabetes en dicha relación es objeto de discusión, ya que se desconoce si debe tratarse la DM como un factor de riesgo que predispone a padecer cáncer de páncreas en un futuro, o, por el contrario, si es consecuencia directa de un previo diagnóstico de dicho tumor.

Dado que el CP se caracteriza por un alto porcentaje de muertes, y suele diagnosticarse, en la mayoría de sus casos, en estadios avanzados debido a su escasa sintomatología al inicio de la enfermedad, el hecho de conocer qué papel juega la DM, podría ser de gran ayuda a la hora de elaborar programas para la salud que sirvan para reducir la incidencia de nuevos casos de CP.

El objetivo de este trabajo, ha sido determinar la relación existente entre la DM y el CP, intentando responder así, cuál es el papel que juega cada patología en dicha asociación.

Palabras clave: diabetes mellitus, cáncer de páncreas, diabetes tipo II, insulina, análogos de insulina, metformina, IGF-1.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. *Diabetes mellitus.*

El término diabetes hace referencia a un grupo de enfermedades multifactoriales cuya principal característica es la hiperglucemia, consecuencia de un déficit o carencia en la secreción de insulina, resistencia a la misma, o ambas.

1.1.1. *Tipos.*

De acuerdo con la ADA, se pueden distinguir varios tipos de DM: ^[1]

- Diabetes mellitus tipo I, que se caracteriza por un fallo en las células beta de los islotes de Langerhans, cuya consecuencia directa será la no secreción de insulina. La DM tipo I se puede clasificar en autoinmune o idiopática.
- Diabetes mellitus tipo II: se manifiesta por una resistencia a la insulina por parte del organismo.

Además, existen otros tipos de DM menos frecuentes, como:

- Diabetes gestacional: afecta aproximadamente al 6% de las mujeres embarazadas. ^[2]
- Diabetes tipo MODY: caracterizada por un trastorno de la secreción de insulina que puede ir o no acompañada de defectos en la acción de la insulina. Suele ser de comienzo temprano, generalmente antes de los 25 años. ^[9]
- Diabetes secundaria a fármacos, como corticoides o anti-VIH.

1.1.2. *Epidemiología.*

En el análisis de la epidemiología de la DM deben distinguirse dos grandes grupos:

- DM tipo I.

Supone un 5-10% del total de casos. Se trata de una de las enfermedades crónicas con mayor prevalencia en la infancia. Se estiman unos 2-3 casos por cada 1.000 habitantes. En cuanto a su incidencia, se han realizado estudios que han mantenido registro de los casos de DM I en los distintos países de Europa, utilizando una metodología exhaustiva y estandarizada, como es el caso del proyecto EURODIAB (*Figura 1*) ^[1]. Los resultados más recientes nos confirman que la incidencia está en aumento en Europa, rondando una media de 3-4% por año.

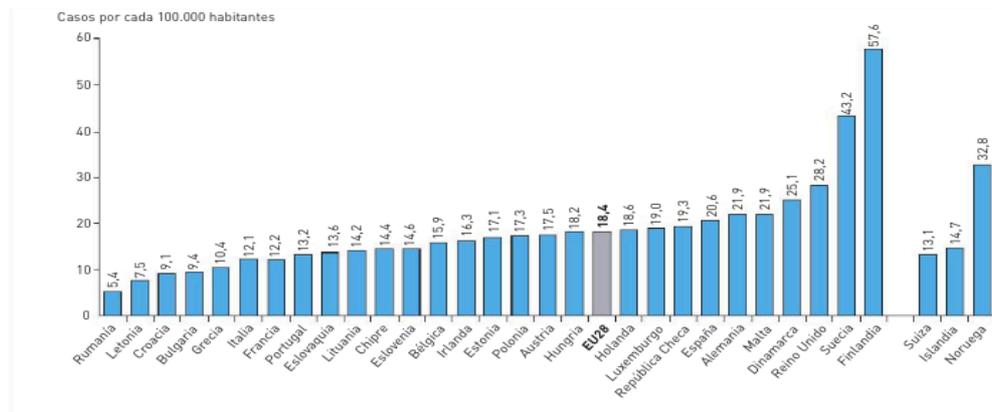


Figura 1. Estimaciones de la incidencia de DM I en la población de 0-14 años en Europa ^[1],

- DM tipo II.

En torno al 90-95% del total de casos de diabetes se corresponden con este tipo. Según la IDF, sus cálculos estiman que el 8,3% de los adultos (382 millones de personas), padecen este tipo de diabetes (*Figura 2*). ^[3]

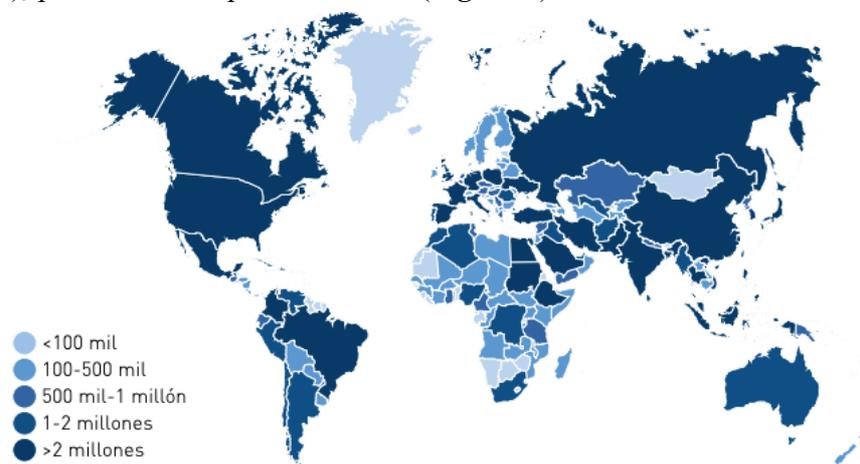


Figura 2. Estimación total del número de adultos (20-79) años que viven con diabetes. ^[3]

1.1.3. Diagnóstico.

Según el *International Expert Committee*, formado por miembros de la ADA, IDF, y la European Association for the Study of Diabetes, se han establecido una serie de criterios para el diagnóstico de la DM, tales como: ^[5]

- Glucemia en **ayunas** $\geq 126\text{mg/dl}$.
- Hemoglobina glicosilada (**HbA1c**) $\geq 6,5\%$.
- Glucosa plasmática a las 2 horas $\geq 200\text{ mg/dl}$ durante la **prueba oral de tolerancia a la glucosa**.
- Sintomatología de DM + nivel de glucemia $\geq 200\text{ mg/dl}$

1.1.4. Tratamiento.

A diferencia de otras enfermedades crónicas, el paciente deberá precisar una colaboración activa en todo el proceso. ^[9]

Se trata de un tratamiento con abordaje **integral**, que tiene como objetivos primordiales los siguientes:

- ✓ Mantener niveles óptimos de glucosa en sangre.
- ✓ Tratar enfermedades asociadas como la hipertensión arterial o la dislipemia.
- ✓ Corregir o modificar comportamientos de riesgo, como por ejemplo el tabaquismo.
- ✓ Ayudar a mejorar la calidad de vida del paciente.

1.2. El páncreas.

Es un órgano situado en el epigastrio y en el hipocondrio izquierdo, por delante de la columna vertebral y a la altura de los riñones, glándulas suprarrenales, uréteres y grandes vasos abdominales. ^[4]

Dentro del páncreas, se pueden distinguir dos porciones que cumplen su propia función.

Por un lado, el páncreas **exocrino**, el cual está formado por células acinares, que vierten el jugo pancreático al duodeno. Dicho jugo, está formado por enzimas, tales

como, lipasas, amilasas, y proteasas, cuya función es ayudar a descomponer los hidratos de carbono, los lípidos, y las proteínas.

Los conductos mediante los cuales el jugo pancreático es vertido al duodeno son el conducto accesorio de Santorini y el conducto principal de Wirsung.

Por otro lado, está el páncreas **endocrino**, el cual se encarga de segregar hormonas que vierte a la sangre, tales como la insulina y el glucagón. Ambas dos, producidas en los islotes de Langerhans, intervienen en el metabolismo de lípidos, hidratos de carbono, y proteínas mencionados anteriormente.

1.3. Cáncer de páncreas.

El cáncer de páncreas se encuentra en el puesto número doce a nivel mundial en cuanto a su alta tasa de incidencia, siendo su mortalidad igual de elevada. ^[6]

Se estima que anualmente, se diagnostican unos 233.000 casos nuevos de CP en todo el mundo. En cuanto a España, se registran aproximadamente unos 4.000 casos nuevos al año.

El tipo de CP más frecuente es el **adenocarcinoma de páncreas**, relacionado con el páncreas exocrino (representando el 95% de estos).

1.3.1. Factores de riesgo.

El tabaco es uno de los mayores factores de riesgo a la hora de padecer CP, además de la obesidad, el sobrepeso, y la **diabetes mellitus tipo II de reciente diagnóstico**.

También puede ser la edad, siendo más común en personas de entre 45 y 65 años.

Otros de los factores de riesgo que aumentan la posibilidad de padecer CP son el género (es una tumoración que afecta más a los hombres que a las mujeres), raza y los antecedentes familiares.

1.3.2. Sintomatología.

La mayoría de las personas que padecen cáncer de páncreas no muestran sintomatología en los primeros estadios de la enfermedad. No obstante, se pueden encontrar distintos signos de alarma que ayudan a determinar si se está ante un posible CP; por ejemplo, pérdida de peso, dolor abdominal, dispepsia, diagnóstico reciente de DM, náuseas y vómitos, o, cambios en los hábitos intestinales. [7]

1.3.3. Diagnóstico y tratamiento.

Para el **diagnóstico** del CP se dispone de diversos métodos: [7]

- Los marcadores tumorales, que, en caso de existir tumor podrían estar elevados. Un estudio reciente ha demostrado que un panel de biomarcadores séricos compuesto por marcadores tumorales como CA 19-9, γ C (LAMC2), y CA 125 pueden mejorar significativamente el método de detección de CP.
- Por otro lado, hay otras pruebas diagnósticas más habituales, como, por ejemplo, la ecografía abdominal y/o la endoscópica, ERCP, MRCP, PTC, TC, MRI, y PET.

En cuanto al **tratamiento**, se dispone de un amplio abanico de opciones que dependen del estadio de la enfermedad en el que se encuentre la persona afectada. Dentro de esas opciones están la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia, o los cuidados paliativos. (Figura 3) [8]

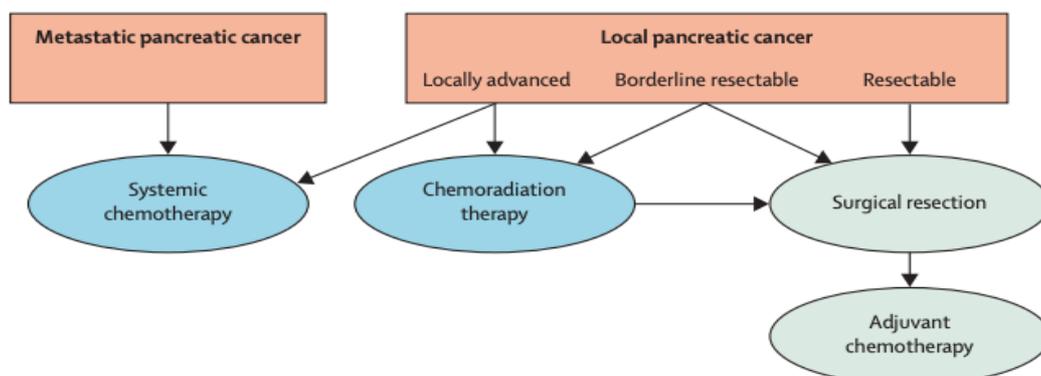


Figura 3. Algoritmo para el tratamiento de cáncer de páncreas. [8]

2. OBJETIVOS.

Para llevar a cabo el presente trabajo se pactaron los siguientes objetivos:

- El objetivo **principal** ha sido realizar una investigación en base a una revisión bibliográfica, para poder establecer así una relación significativa entre la diabetes y el cáncer de páncreas.

- Como objetivos **secundarios**:
 - Estudiar el rol de la diabetes como factor de riesgo de cáncer de páncreas.
 - Evaluar la diabetes como manifestación de CP.
 - Analizar la patogénesis del CP asociado a la diabetes.
 - Evaluar la utilidad de la metformina a la hora de prevenir el cáncer de páncreas.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE DATOS.

Para llevar a cabo el presente trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática, sobre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas, para averiguar así qué tipo de relación comparten.

Para ello se han consultado distintas bases de datos, tales como *PubMed*, *Medline*, *Dialnet*, *Scielo*, y *Science Direct*. Además, otro de los recursos utilizados que ha sido de gran ayuda, es el buscador científico *Google Académico*, que permite gracias a sus filtros, realizar una búsqueda rápida y acotada de la información.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron diabetes mellitus, cáncer de páncreas, diabetes tipo II, insulina, análogos de insulina, metformina, e IGF-1.

De la búsqueda realizada, se obtuvieron principalmente 23 referencias bibliográficas (*Tabla 1*), de las cuales, la gran mayoría se trataba de artículos, estudios, y un caso clínico, publicados entre 2003 y 2019, a excepción de algunos artículos de mayor antigüedad que fueron de interés.

AUTORES	AÑO	NOMBRE	FUENTE
<i>Menéndez Torre E, et al</i>	2017	Tratado de diabetes mellitus	Editorial Panamericana
Marck LR, Tomich PG	2017	Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care	Gynecology Clinics of North America
<i>Nam Han Cho, et al</i>	2017. 8ª edición	Diabetes Atlas de la IDF	IDF
<i>Moore KL, Dalley AF</i>	2017. 5ª edición	Anatomía con orientación clínica	Editorial Panamericana
<i>Kasper D, Fauci A, Hauser S</i>	2015. 19ª edición	Harrison's principles of internal medicine volume 2	McGraw-Hill
AECC	2019	Evolución del cancer de páncreas	AECC
<i>Farreras Valenti P, et al.</i>	2016	Medicina Interna	Elsevier
<i>Terumi Kamisawa, et al.</i>	2016	Pancreatic Cancer	The Lancet
<i>R. Huxley, et al.</i>	2005	Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies	Nature
<i>F Wang, et al</i>	2003	The relationship between diabetes and pancreatic cancer.	Molecular Cancer
<i>Rahul Pannala, et al.</i>	2009	New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer.	Lancet Oncol
<i>Suresh T Chari, et al.</i>	2005	Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer.	Gastroenterology
<i>Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate A</i>	1994	Diabetes and the Risk of Pancreatic Cancer	The New England Journal Of Medicine
RODRÍGUEZ I, et al.	1999	Diabetes mellitus asociada a cáncer de páncreas. Descripción de un caso	Elsevier

<i>Permet, et al.</i>	1993	Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer	Br J Surg
<i>Jun Gong, et al</i>	2014	Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy	Front Physiol
<i>Evans et al.</i>	2005	Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients	BMJ
<i>C. J. Currie, C. D. Poole, y E. A. M. Gale</i>	2009	The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes	Diabetología
<i>Donghuli Li, et al</i>	2009	Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cáncer	Gastroenterology
<i>Kalender, A., et al.</i>	2010	Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner	Cell Metab
<i>Ben Sahra, I., Regazzetti, C., et al.</i>	2011	Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1	Cancer Res
<i>Kisfalvi, K., Eibl, G., Sinnett-Smith, J, et al.</i>	2009	Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth	Cancer Res
<i>Everhart J, Wright D</i>	1995	Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis	JAMA

Tabla 1. Bibliografías utilizadas para realizar el presente trabajo.

Los **criterios de inclusión** utilizados fueron:

- Publicaciones acotadas entre el 1 de enero de 2003, y el 1 de enero de 2019.
- Estudios publicados en castellano o inglés.
- Archivos y estudios pertenecientes a páginas web o revistas científicas de fiabilidad.
- Artículos que analicen la relación existente entre la diabetes y el cáncer de páncreas, además de su patogénesis.
- Estudios que analicen el papel de la metformina a la hora de prevenir el cáncer de páncreas.

Los **criterios de exclusión** fueron los opuestos a los mencionados anteriormente.

4. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Con el fin de dar respuesta a todos los objetivos y cuestiones propuestas, diversos autores y revistas científicas han publicado acerca de la relación entre DM y CP, encontrando así disparidad de opiniones.

Para comenzar a abordar el resultado de todas las bibliografías encontradas, empezaremos exponiendo los estudios que afirman que *la DM es un factor de riesgo para padecer CP en un futuro:*

R Huxley, A Ansary-Moghaddam, A Berrington de González, F Barzi, y M Woodward, ^[9] evaluaron mediante una búsqueda bibliográfica en 2005 la asociación entre DM II y CP mediante un meta-análisis de 36 estudios. De entre esos 36 estudios, 17 estudios fueron casos-control, y 19 fueron estudios cohortes, obteniendo la información de 9.220 individuos con cáncer de páncreas.

Los resultados obtenidos de dicha búsqueda bibliográfica demostraron que las personas que habían sido diagnosticadas recientemente de diabetes (< 4 años), tenían un 50% más de posibilidades de padecer CP, en comparación con las personas que tenían diabetes desde hace 5 años o más.

Dicho resultado apoyaría la hipótesis de que la DM podría ser un indicador temprano del tumor, en especial, la DM tipo II de reciente diagnóstico.

Feng Wang, Margery Herrington, Jörgen Larsson, y Johan Permert ^[10], al igual que **R Huxley et al**, realizaron una búsqueda bibliográfica en 2003 acerca de la relación entre diabetes tipo II y cáncer de páncreas. El modo en el que realizaron dicha búsqueda fue mediante una distinción entre dos hipótesis, entre las que estaba el estudio de la diabetes como un factor de riesgo para sufrir CP.

Recogieron los datos estudiados por **Everhart et al.** ^[23], los cuales examinaron 30 estudios epidemiológicos que buscaban la asociación entre diabetes y CP, de entre esos 30 estudios, eligieron 20 de ellos para un meta-análisis.

Los datos encontrados revelaron que existía un RR de 2.1 para la diabetes diagnosticada al menos un año antes de la aparición o muerte por CP, y, por otro lado, un RR de 2.0 para la diabetes tipo II con una duración de al menos 5 años antes del diagnóstico de CP. De este modo, los autores concluyeron que el cáncer de páncreas podría añadirse a la lista de complicaciones de la DM.

En pacientes no dependientes de insulina, es decir, diabéticos tipo II, el páncreas generalmente es expuesto a una hiperinsulinemia sustancial durante años, sugiriendo así que la insulina podría estar involucrada en la asociación entre la diabetes de larga duración y la tumoración de páncreas.

Rahul Pannala, Ananda Basu, Gloria M Petersen, Suresh T Chari, ^[11] realizaron en 2009 una búsqueda por la literatura existente que pudiera esclarecer la asociación entre ambas enfermedades mencionadas anteriormente, pudiendo ofrecer así una estrategia para la detección temprana del tumor.

Los estudios encontrados revelaron que la diabetes fue de reciente diagnóstico, es decir, de menos de 24 meses de duración, en el 74-88% de los pacientes con tumor de páncreas.

Por otro lado, en un estudio de casos-controles de base poblacional, se registraron las cifras de glucemia en ayunas durante 5 años previos al diagnóstico de CP, en 736 pacientes con neoplasia de páncreas (casos), y en 1.875 controles emparejados por edad y sexo. De los 736 pacientes con CP, 296 (es decir, el 40%) tenía diabetes junto

con 360 controles de los 1.875 (19%). Dentro de los pacientes con diabetes y CP, el 50% de las diabetes fueron de reciente diagnóstico.

En este estudio, la proporción de casos y controles diabéticos fue similar hasta los 3 años antes del diagnóstico de CP, aproximadamente. A partir de ahí, una mayor proporción de casos desarrollaron diabetes antes del diagnóstico de dicho tumor (*Figura 4*).

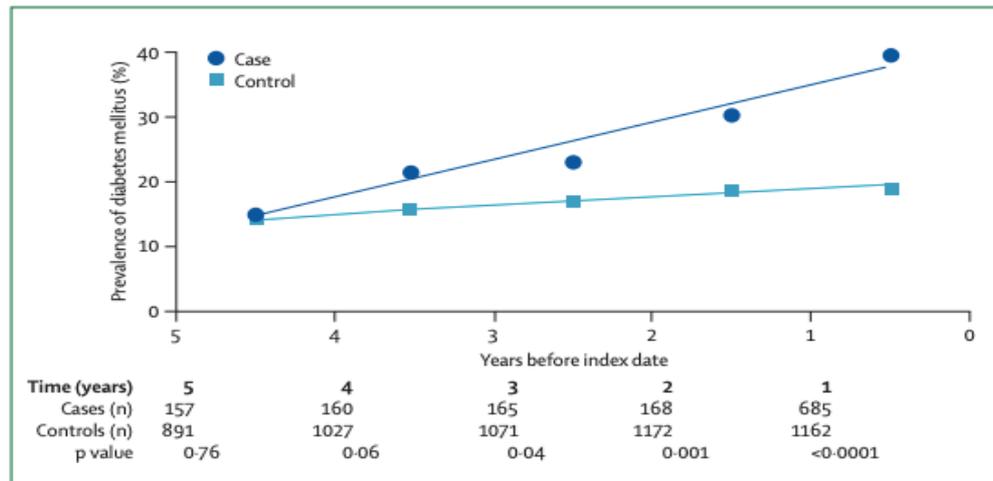


Figura 4. Prevalencia de DM a lo largo de 5 años previos al diagnóstico de CP en casos y control^[11]

Por tanto, podemos decir que la proporción de sujetos que reunía los requisitos de padecer DM era mayor en pacientes con CP (casos), que en los que no lo padecían (controles).

Además, el estudio nos sugiere que la mayoría de los casos de diabetes asociados al CP son de aparición reciente antes del diagnóstico.

Suresh T. Chari, Cynhia L. Leibson, Kari G. Rabe, Lawrence J. Timmons, Jeanine Ransom, Mariza De Andrade, y Gloria M. Petersen,^[12] realizaron una búsqueda bibliográfica en los registros existentes de casos de CP que residían dentro de un radio de 120 millas, más o menos, en Rochester (Minnesota), que fueron atendidos en la *Clinica Mayo* entre el 15 de enero de 1981, y el 9 de julio de 2004. Los datos y resultados recogidos en este estudio son los mismos que los usados en el artículo anterior de **Rahul Pannala et al.**

Una vez observado el punto de vista que afirma que la diabetes mellitus es un indicador temprano para el diagnóstico de CP, debe contemplarse la otra hipótesis que afirma lo contrario.

Por tanto, a continuación, se exponen los estudios que sugieren que se debe tratar la ***DM como consecuencia directa del diagnóstico de CP:***

Lucio Gullo, Raffaele Pezzilli, y Antonio Maria Morselli-Labate, ^[13] realizaron un estudio en 1994 con un total de 720 pacientes con cáncer de páncreas, y 720 pacientes que no padecían el tumor (controles), ambos grupos procedentes de 14 centros italianos. Todos los sujetos fueron entrevistados personalmente acerca de su historia clínica, y el diagnóstico de DM se hizo en base a los criterios de la AMA.

Los resultados obtenidos fueron que 164 pacientes con CP (22,8%) y 60 controles (8,3%), padecían diabetes. En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de CP (56,1%), la diabetes se diagnosticó al tiempo que el cáncer (40,2%). Por otro lado, el 15,9% de los individuos, fue diagnosticado de diabetes en los dos años previos al diagnóstico de CP.

En este estudio, concluyeron que la diabetes en pacientes con CP es, generalmente, de reciente diagnóstico, y seguramente causado por el tumor.

Por tanto, este estudio nos afirma que la diabetes no parece ser un factor de riesgo para padecer cáncer de páncreas en un futuro.

Feng Wang, Margery Herrington, Jörgen Larsson, y Johan Permert, ^[10] mencionados anteriormente, también estudiaron la posibilidad de que el cáncer de páncreas fuera el causante de padecer diabetes.

La mayoría de la diabetes asociada con el CP, se diagnostica o bien al tiempo que el tumor, o bien, en los dos años anteriores a la detección y diagnóstico de CP.

El 71% de las intolerancias a la glucosa encontradas en pacientes con CP, son desconocidas antes del diagnóstico tumoral. Este hecho sugiere que tanto la intolerancia a la glucosa como la diabetes de inicio reciente, podrían ser una consecuencia directa del proceso tumoral.

Varios estudios han demostrado que la diabetes en pacientes con CP se caracteriza por la resistencia periférica a la insulina, encontrada también en los pacientes no diabéticos que a su vez padecen CP, aunque en menor grado.

Dicha sensibilidad a la insulina, además del estado diabético general en los pacientes que padecen el cáncer que se someten a la resección quirúrgica tumoral, mejoran notablemente. Estos datos sugieren que los tumores pancreáticos están relacionados con la resistencia insulínica.

Otro de los aspectos importantes para entender qué tipo y por qué tienen relación diabetes y cáncer de páncreas, es conocer la *patogénesis* de dicha asociación:

Rodríguez, C. Páramo, R. Luna, JM. Sierra, RV. García-Mayor, ^[14] del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Xeral-Cíes de Vigo, describieron un caso de diabetes mellitus asociado a CP en abril de 1999, revisando así su mecanismo etiopatogénico.

Encontraron que la patogenia de dicha asociación se ha intentado explicar a lo largo de los años tanto desde una teoría humoral, como tumoral. En un principio, se pensaba que la DM era consecuencia directa de la neoplasia de páncreas, ya que se observó una relación positiva entre el tamaño del tumor y los valores de aclaramiento de glucosa plasmática; y por el contrario, una relación negativa con el tanto por ciento de glucosa oxidada por los tejidos.

Sin embargo, en la comparación entre diabéticos y no diabéticos que padecían el mismo grado de malignidad en la enfermedad con respecto al tamaño del tumor, varios estudios mostraron que la patogenicidad no se podía explicar mediante el tamaño tumoral ya que se seguía manteniendo la alta incidencia de la asociación.

Otra hipótesis para explicar la patogenia entre la asociación de DM y CP sería la destrucción de células β a causa de la invasión por parte del tumor, o bien por anticuerpos. No obstante, al examinar distintas piezas de autopsias en pacientes que presentaban DM y CP, se encontró que tan solo una pequeña parte del páncreas estaba afectada por adenocarcinomas, además de células β intactas.

Hoy en día, la teoría humoral posee más relevancia en cuanto a la explicación de la asociación que se está tratando. Esto se debe a la alta prevalencia de diabetes e intolerancia a la glucosa en el cáncer pancreático, y a la aparición de DM casi 2 años antes del diagnóstico. ^[11]

Permet et al ^[15], encontraron que pacientes que padecían de CP, presentaban valores elevados de polipéptido amiloide de los islotes (IAPP), somatostatina, y glucagón en ayunas. El hecho de que dichos hallazgos no se presenten en otras enfermedades malignas, sugiere que se trata de un patrón exclusivo del CP.

Después de una pancreatemia parcial, se observó una mejoría general en cuanto al estado diabético y a la sensibilidad insulínica, mencionado anteriormente por **F Wang et al**. Además, se normalizaron los valores de IAPP y glucagón, en cambio, los niveles de somatostatina se mantenían elevados.

En definitiva, dichos hallazgos llevan a señalar que las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono encontrados en el CP, están en estrecha relación con el mismo tumor. Por ende, la asociación entre diabetes y cáncer de páncreas no es casualidad, sino que están implicados diversos mecanismos tumorales.

Rahul Pannala, et al ^[11], mencionados anteriormente, también intentaron dar respuesta a la patogénesis que unía ambas enfermedades.

No se conoce con exactitud la patogenia de la diabetes asociada al cáncer de páncreas, además de sus mediadores bioquímicos. Es poco probable que se deba tan solo a la destrucción de la glándula por la neoplasia, o a la pancreatitis crónica consecuencia del tumor.

Además, se han hallado concentraciones de insulina y péptido C en pacientes diabéticos con CP más altas que en los controles sanos, que en caso de que la destrucción pancreática y de las células β fuese la causa de la diabetes en el CP, esperaríamos concentraciones bajas de péptido C e insulina, como es el caso de la DM asociada a la pancreatitis crónica.

Estudios *in vitro* han revelado que existe una combinación entre la resistencia a la insulina y la disfunción de las células β en el CP.

Además, también se encontró una disminución de la actividad glucógeno sintasa en el músculo esquelético tanto de humanos como de roedores con cáncer de páncreas.

La disfunción de las células β también se ha observado en estudios *in vitro* y en experimentos con animales.

- En el caso de la rata, la liberación de insulina se reduce cuando los islotes pancreáticos aislados se cultivan junto con líneas celulares Panc-1 y HPAF (líneas celulares propias del CP).
- En el hámster sirio con CP, la liberación de insulina estimulada por glucosa se vio afectada. Sin embargo, en estos páncreas no se observaron otras alteraciones morfológicas características generalmente de la DM tipo II, lo que nos indica que estos cambios no son crónicos.

En resumen, los estudios *in vitro* y los estudios en humanos muestran evidencia tanto de resistencia a la insulina, como de disfunción de células β en el CP, probablemente causada por proteínas o péptidos secretados por el tumor.

Además, la prevalencia de diabetes en CP es mucho más alta que en otros estados diabetogénicos.

Para explicar la alta prevalencia, se cree que las células β se vuelven susceptibles a fallar a causa de factores humorales de la circulación, además un aumento moderado de la resistencia a la insulina asociado a CP podría ser suficiente para causar la descompensación entre las células β y la diabetes. (*Figura 5*).

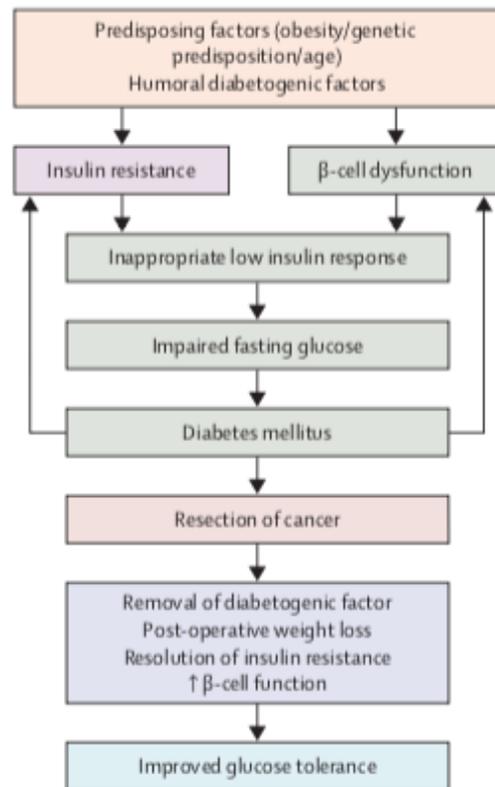


Figura 5. Propuesta de patogénesis de cáncer de páncreas asociado a diabetes. ^[11]

Como se ha observado hasta ahora, el cáncer de páncreas y la DM tienen una relación compleja. La insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1), y ciertas hormonas, desempeñan un importante papel a la hora de promover la neoplasia en los diabéticos.

Otro punto importante es la **metformina**, ya que parece reducir el riesgo de padecer CP, además de mejorar la supervivencia en las personas diabéticas con dicho tumor. Esto es gracias a la disminución de la señalización de IGF-1.

Por otro lado, dicho antidiabético oral también posee la capacidad de disminuir la proliferación de las células madre cancerígenas.

Jun Gong, Lori A. Robbins, Aurelia Lugea, Richard T. Waldron, Christie Y. Jeon, y Stephen J. Pandol, ^[16] estudiaron en 2014 la relación entre el CP, la DM, y la metformina como un tratamiento potencial.

Actualmente la metformina es uno de los antidiabéticos orales más recetados para tratar la DM tipo II. Señalaron que **Evans et al** ^[17] fueron en 2005 los primeros en proponer la metformina como tratamiento antineoplásico. Sin embargo, fue en 2001 cuando un estudio demostró que la metformina previene la aparición de CP en hámsteres tratados con un carcinógeno pancreático.

Por otro lado, un estudio realizado en 2009 con 62.809 pacientes, comparó el riesgo de padecer cáncer de páncreas con diferentes tipos de tratamientos de la DM, y el resultado fue que el tratamiento con insulina incrementó el riesgo de CP en comparación con la metformina.

Además, los pacientes que recibieron metformina junto con insulina, tuvieron un riesgo significativamente menor de presentar tumores sólidos.

En cuanto a la **mejora de la supervivencia en los pacientes tratados con metformina**, en un estudio observacional con 302 personas diabéticas con CP, se encontró que mostraron un aumento significativo en comparación con los pacientes no tratados con dicho ADO.

A continuación, se exponen los siguientes estudios estadísticos acerca del papel que juega la metformina:

C. J. Currie, C. D. Poole, y E. A. M. Gale, ^[18] examinaron el riesgo de presentar tumores sólidos en relación con el tratamiento con antidiabéticos orales, insulina, y análogos de insulina. El análisis se realizó mediante un estudio de cohorte retrospectivo de personas tratadas en el Reino Unido.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban diabetes con más de 40 años de edad, y comenzaron a tratarse con antidiabéticos orales o insulina después del 2000. Un total de 62.809 pacientes se dividieron en cuatro grupos en base al tratamiento que recibieron (monoterapia con metformina o sulfonilurea, terapia combinada, o insulina). A su vez, los usuarios de insulina fueron agrupados según se tratase de insulina glargina, insulina humana de acción prolongada, análogo bifásico, e insulina bifásica humana.

Los resultados obtenidos fueron que los pacientes que se trataban solo con metformina poseían el riesgo más bajo de presentar cáncer. Además, la combinación de la insulina junto con la metformina redujo la progresión del mismo.

En comparación con la metformina, el tratamiento con **insulina aumentó el riesgo de sufrir cáncer de páncreas y colorrectal**, sin embargo, no influyó en el riesgo de cáncer de mama o próstata.

Por su parte, las sulfonilureas se asociaron con un patrón de riesgo similar al de la insulina.

Donghuli Li, Sai-ching J. Yeung, Manal M. Hassan, Marina Konopleva, y James L. Abbruzzese ^[19], también investigaron el efecto de las terapias antidiabéticas sobre el riesgo de CP.

Para dar con la respuesta a su investigación, realizaron un estudio de casos-control desde 2008 a 2014, en el cual participaron 973 pacientes con neoplasia de páncreas (incluidos 259 pacientes diabéticos), y 863 controles (incluidos 109 pacientes con DM). El riesgo de CP se estimó mediante un análisis de regresión logística.

Los resultados obtenidos fueron que, los pacientes diabéticos que habían sido tratados con metformina tenían un riesgo significativamente menor de padecer CP en comparación con los que no habían tomado dicho ADO.

Dicha diferencia continuó siendo estadísticamente significativa cuando el análisis se limitó a pacientes con una duración de 2 años de diabetes.

Como conclusión, el uso de metformina se asoció con una reducción del riesgo de presentar CP, y el uso de insulina se asoció con un mayor riesgo.

Este hecho lleva a hacer la siguiente pregunta, ¿Cuál es el mecanismo de acción de la metformina para reducir el riesgo de presentar cáncer de páncreas? (*Figura 6*).

LA METFORMINA Y SU MECANISMO DE ACCIÓN SOBRE LA VÍA DEL RECEPTOR DE INSULINA.

Los estudios más recientes (Kalender 2010^[20]; Ben Sahra 2011^[21]) sugieren que la metformina actúa en varias dianas de la cascada de señalización de la insulina, entre ellas el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial, que supone una disminución de la producción de ATP y produce un aumento de la actividad de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Esta quinasa (AMPK) tiene diversas dianas que participan en el mecanismo de acción de la metformina:

- a) Interrumpe la señalización de la insulina/IGF1 a través de la mTOR (diana de rapamicina en mamíferos, una proteína señalizadora muy relacionada con la síntesis de proteínas y con la tumorigenesis).
- b) Activa el gen supresor p53, el cual activa la proteína REDD1, supresora de mTorC1, lo que disminuye la proliferación celular.

Otra vía de inhibición de gran importancia, es la vía de inhibición de mTORc1 independiente de AMPK. Esta tiene lugar a través de la inhibición por la metformina de las RAG GTPasas, un tipo de proteínas RAS que activan a mTorC1.^[16]

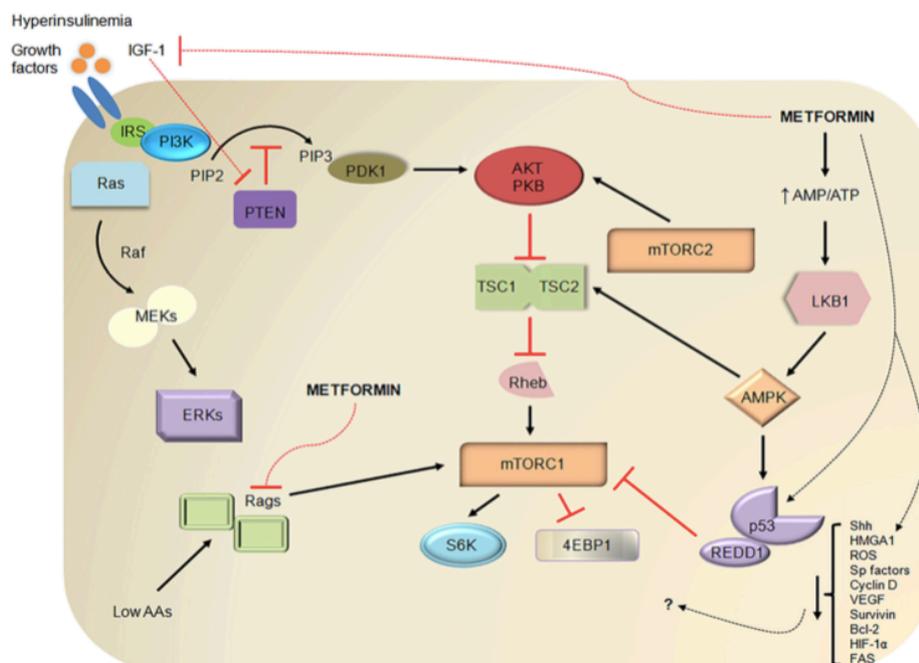


Figura 6. Esquema de la acción antitumoral de la metformina a través de: 1) Activación de AMPK y inhibición de mTORc1 2) activación del gen supresor tumoral p53 y en consecuencia de REDD1 y 3) inhibición de las RAG GTPasas.^[16]

La metformina, por tanto, según estudios (**Kisfalvi et al,2009** ^[22]) hace que se inhiba la actividad de mTOR de manera dependiente de la dosis en pacientes cuyas células cancerosas fueron cultivadas en suero fisiológico (5mM de glucosa) suprafiológico (25mM de glucosa). Además, se observó que esta inhibición se producía de manera más eficaz que con los inhibidores específicos de mTOR y rapamicina, los cuales, a diferencia de la metformina, aumentan la fosforilación de Akt y la activación de ERK, que activan mecanismos de retroalimentación que contrarrestan los efectos antitumorales.

Por ello, la metformina en combinación con los inhibidores de mTOR representan una posibilidad futura para mejorar la eficacia clínica en el cáncer de páncreas, así como la combinación de metformina con rapamicina, que se encuentra bajo investigación clínica (fase I y II) en el tratamiento del cáncer de páncreas avanzado. ^[16]

5. CONCLUSIÓN.

El objetivo principal del presente trabajo, ha sido un intento de responder a una cuestión, que es conocer cuál es la relación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas.

A la hora de revisar y exponer todos los documentos y estudios que trataban el tema, he encontrado el problema de que la mayoría de dichos archivos no especificaban qué tipo de diabetes estaban estudiando, aun así puede concluirse que no se puede dar una simple respuesta a dicha pregunta, ya que actualmente se desconoce si la diabetes precede al cáncer de páncreas y, por tanto, debe asumirse que es un factor de riesgo, o, por el contrario, la diabetes es simplemente una manifestación clínica a causa de la tumoración.

Esto se debe a la existencia de pruebas y evidencias epidemiológicas que respaldan ambas hipótesis.

Por otro lado, en cuanto a la **patogenia** que explica la asociación entre DM y CP, hemos visto que tampoco está del todo clara ni dilucidada. Algunos estudios apuntan a una destrucción de células β probablemente a causa del tumor, debido a los productos secretados por el mismo; también tienen un papel importante la insulina y la resistencia a la misma, el factor de crecimiento insulínico IGF-1, y algunas hormonas.

En cuanto a la **metformina**, a través de distintos estudios se ha probado que reduce la aparición de cáncer de páncreas. Además, cuando se han asociado insulina más metformina, se ha reducido aún más el porcentaje de casos con CP.

Por el contrario, los pacientes que tomaban exclusivamente insulina, se asociaban con un mayor riesgo de padecer la tumoración.

Mirando al futuro, los estudios deberían centrarse en comprender la patogenia de la diabetes asociada al CP e identificar biomarcadores que puedan distinguirla de la DM tipo II.

Además, es importante investigar tanto la prevalencia, como el perfil clínico y la asociación temporal entre la diabetes y el cáncer de páncreas en las distintas poblaciones de pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Menéndez Torre E, Novials Sardá A, Barrio Castellanos R, Godoy Arnó A. Tratado de diabetes mellitus. Buenos Aires [etc.]: Editorial Médica Panamericana; 2017. p. 3-12
2. Marck LR, Tomich PG. Gestational Diabetes: Diagnosis, Classification, and Clinical Care. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2017 Jun;44(2):207-217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28499531>
3. DIABETES ATLAS DE LA IDF [Internet]. 8th ed. 2017 [cited 5 May 2019]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
4. Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 5º ed. Madrid: Panamericana; 2007. p. 488-491
5. Kasper D, Fauci A, Hauser S. Harrison's principles of internal medicine volume 2. 19th ed. Maidenhead: McGraw-Hill; 2015. p. 557-560
6. Evolución del cáncer de páncreas [Internet]. Aecc.es. 2019. Available from: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pancreas/evolucion-cancer-pancreas>
7. Ferreras Valenti P, Domarus A, Rozman C, Cardellach F. Medicina interna. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 216-219.
8. Terumi Kamisawa, Laura D Wood, Takao Itoi, Kyoichi Takaor. Pancreatic Cancer. Volume 388, Issue 10039, 2–8 July 2016, Pages 73-85
9. R Huxley, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies [Internet]. Nature.com. 2005 [cited 2 May 2019]. Available from: <https://www.nature.com/articles/6602619.pdf>

10. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer*. [Internet] 2003;1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC149418/>
11. Rahul Pannala, Ananda Basu, Gloria M Petersen, Suresh T Chari. New-onset diabetes: a potential clue to the early diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):88-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111249>
12. Suresh T Chari, Cynhia L Leibson, Kari G Rabe, Lawrence J Timmons, Jeanine Ransom, Mariza De Andrade, et al. Pancreatic Cancer–Associated Diabetes Mellitus: Prevalence and Temporal Association With Diagnosis of Cancer. *Gastroenterology* .Jan;134(1):95-101. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061176>
13. Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate A. Diabetes and the Risk of Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(2):81-84.
14. RODRÍGUEZ I, PÁRAMO C, LUNA R, SIERRA J, GARCÍA-MAYOR R. Diabetes mellitus asociada a cáncer de páncreas. Descripción de un caso [Internet]. Elsevier.es. 1999 [cited 3 May 2019]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-diabetes-mellitus-asociada-cancer-pancreas--8589>
15. Permert J, et al, Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1993 Aug;80(8):1047-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8402064>
16. Jun Gong, et al. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front Physiol*. 2014 Nov 7;5:426. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25426078>

17. Evans et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ*. 2005 Jun 4;330(7503):1304-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849206>
18. C. J. Currie, C. D. Poole, y E. A. M. Gale. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Sep;52(9):1766-77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572116>
19. Donghuli Li, Sai-ching J. Yeung, Manal M. Hassan, Marina Konopleva, y James L. Abbruzzese. **Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cáncer.** *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):482-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19375425>
20. Kalender, A., Selvaraj, A., Kim, S. Y., Gulati, P., Brûlé, S., Viollet, B., et al. (2010). Metformin, independent of AMPK, inhibits mTORC1 in a rag GTPase-dependent manner. *Cell Metab*. 11, 390–401. doi: 10.1016/j.cmet.2010.03.014
21. Ben Sahra, I., Regazzetti, C., Robert, G., Laurent, K., Le Marchand-Brustel, Y., Auberger, P., et al. (2011). Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer Res*. 71, 4366–4372. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1769
22. Kisfalvi, K., Eibl, G., Sinnott-Smith, J., and Rozengurt, E. (2009). Metformin disrupts crosstalk between G protein-coupled receptor and insulin receptor signaling systems and inhibits pancreatic cancer growth. *Cancer Res*. 69, 6539–6545. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0418
23. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA*. 1995 May 24-31;273(20):1605-9.