

Trabajo Fin de Grado

Diabetes mellitus tipo 2, terapia incretínica y estadio tumoral al diagnóstico de cáncer de páncreas y vía biliar.

Type 2 diabetes, incretin-based therapy and tumor stage at diagnosis of pancreatic and biliary tract cancer.

Autor/es

SARA CAY MELERO

Director/es

DIANA BOJ CARCELLER

Facultad de Medicina
2016

ÍNDICE

1.	RESUMEN	10
1.1	RESUMEN EN CASTELLANO.....	10
1.2	ABSTRACT	11
2.	INTRODUCCIÓN	12
2.1	DEFINICIÓN DM2	12
2.2	PREVALENCIA DM2.....	12
2.3	FISIOPATOLOGÍA DM2.....	13
2.4	DIAGNÓSTICO DM2.....	14
2.5	COMPLICACIONES DM2	16
	AGUDAS	16
	CRÓNICAS	16
2.6	TRATAMIENTO DM2	17
2.7	LINK – DIABETES CANCER	18
	Diabetes y cáncer	18
	Obesidad y cáncer	19
2.8	TRATAMIENTO DM2 Y POTENCIAL CANCERÍGENO.....	19
	Se han tenido que retirar medicamentos para la diabetes por su potencial cancerígeno	19
	El hiperinsulinismo estimula la proliferación celular	20
	La metformina tiene propiedades anticancerígenas.....	21
	Terapia incretínica y riesgo de cáncer	22
2.9	CANCER DE PANCREAS	25
2.10	CÁNCER DE LAS VÍAS BILIARES.....	26
3.	OBJETIVOS	28
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	28
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	28

4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	28
5. RESULTADOS.....	30
5.1 Estudio descriptivo de la muestra	30
5.2 Estudio iDPP4.....	34
5.3 Estudio Metformina.....	35
5.4 Estudio Insulinas.....	36
5.5 Estudio Estadio.....	36
5.6 Estudio de los factores de riesgo relacionados con el cáncer de páncreas y vía biliar.....	36
5.7 Estudio Hb1Ac media	39
5.8 Estudio dosis total insulina.....	40
5.9 Estudio meses evolución DM2.....	40
5.10 Estudio edad.....	41
5.11 Estudio sexo	42
6. DISCUSIÓN	42
7. CONCLUSIONES	46
8. BIBLIOGRAFÍA	47
9. ANEXOS	52
9.1 Tratamiento de la DM2	52

INDICE DE ABREVIATURAS

DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
CI	Intervalo de Confianza
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
BMAL1	Receptor nuclear traslocador de aril hidrocarburos en cerebro y músculo
ADA	Asociación Americana de Diabetes
GLP1	Péptido Similar al Glucagón – 1
GIP	Polipéptido Inhibidor Gástrico
SNC	Sistema Nervioso Central
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
IMC	Índice de Masa Corporal
HDL	Lipoproteína de Alta Densidad
HCO ₃	Bicarbonato
SGLT – 2	Inhibidores del cotransportado sodio – glucosa tipo 2

DPP4	Dipeptidil Peptidasa 4
FG	Filtrado Glomerular
IGF – 1	Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1
IL – 6	InterLeucina – 6
TNF - α	Factor de Necrosis Tumoral
IL – 1	Interleucina – 1
PCR	Reacción de Cadena Polimerasa
PAI – 1	Inhibidor del activador de fibrinógeno
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
CHMP	Comité de Medicamentos de Uso Humano
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
PI3 – K	Vía Fosfatidilinositol 3 Kinasa
MAPK	Proteína Cinasa Activada por Mitógeno
Th1	Linfocito T helper 1
Th2	Linfocito T helper 2
AMPc	Adenosín Monofosfato Cíclico

EPAC	Proteínas de intercambio de nucleótidos
OR	Odds Ratio
EASD	Asociación Europea de Estudio de la Diabetes
KRAS	Homólogo del oncogen viral del sarcoma de la rata Kirsten
NFκB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN LA MUESTRA DE ESTUDIO CON RESPECTO A LA DM2.	31
TABLA 2. PREVALENCIA DE USO POR GRUPO TERAPÉUTICO EN LA MUESTRA.....	32
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN LA MUESTRA DE ESTUDIO CON RESPECTO AL PROCESO ONCOLÓGICO.	33
TABLA 4. RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO TUMORAL AL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y TOMA DE IDPP4.	34
TABLA 5. RELACIÓN ENTRE ESTADIO TUMORAL EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y TOMA DE METFORMINA.	36
TABLA 6. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y ANTECEDENTE DE HÁBITO TABÁQUICO.	37
TABLA 7. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y ANTECEDENTE DE COLECISTECTOMÍA PREVIA.	37
TABLA 8. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y ANTECEDENTE DE PANCREATITIS CRÓNICA.....	38
TABLA 9. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y ANTECEDENTE DE OBESIDAD.	38
TABLA 10. RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE METÁSTASIS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PÁNCREAS/VÍA BILIAR Y ANTECEDENTE DE HÁBITO ENÓLICO.	39

TABLA 11. RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE CONTROL METABÓLICO Y LA DISTRIBUCIÓN DE CÁNCER.	39
TABLA 12. RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE CONTROL METABÓLICO Y LA PRESENCIA DE METÁSTASIS.	40
TABLA 13. RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE CONTROL METABÓLICO Y LA MORTALIDAD.	40
TABLA 14. RELACIÓN ENTRE EL SEXO DEL PACIENTE Y ANTECEDENTE DE HÁBITO TABÁQUICO.	42
TABLA 15. RELACIÓN ENTRE EL SEXO DEL PACIENTE Y EVOLUCIÓN DE DM2.....	42

INDICE DE FIGURAS

ILUSTRACIÓN 1. FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2 BASADA EN EL CONCEPTO DE OCTETO OMINOSO DE DE FRONZO.....	13
ILUSTRACIÓN 2. ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR DE MEMBRANA CELULAR DE INSULINA Y VÍAS ACTIVADAS ¹⁵	20
ILUSTRACIÓN 3. PREVALENCIA DE USO POR GRUPO TERAPÉUTICO ANTIDIABÉTICO EN LA MUESTRA	32
ILUSTRACIÓN 4. GRÁFICO DE SECTORES DE LOS ESTADIOS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.	33
ILUSTRACIÓN 5. GRÁFICO DE BARRAS DE LA MORTALIDAD EN RELACIÓN A LA TOMA O NO DE TRATAMIENTO CON IDPP4.....	35
ILUSTRACIÓN 6. GRÁFICO DE SECTORES DE LA MORTALIDAD EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO O NO CON IDPP4.....	35
ILUSTRACIÓN 7. EVOLUCIÓN DE LA DM2 EN FUNCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN O NO DE TRATAMIENTO INSULÍNICO.....	41

1. RESUMEN

1.1 RESUMEN EN CASTELLANO

INTRODUCCIÓN: El tratamiento basado en las incretinas está adquiriendo una importancia mayor en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Son fármacos seguros desde el punto de vista del control glucémico, aunque existen dudas acerca del posible riesgo de desarrollar determinados procesos oncológicos. El objetivo principal del trabajo fue estudiar la relación entre el consumo de tratamiento incretínico (iDPP4) y el estadio tumoral en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas y vía biliar.

MATERIAL Y MÉTODOS: Este estudio retrospectivo incluye datos de 37 pacientes diabéticos diagnosticados consecutivamente de cáncer de páncreas o vía biliar. Se recogieron datos sobre las características de los pacientes (edad y sexo), datos acerca de la diabetes (control glucémico, tiempo de evolución de la misma, tratamiento hipoglucemiante) y del proceso tumoral (tipo de cáncer, estadio tumoral al diagnóstico, factores de riesgo asociados al cáncer de páncreas y vía biliar).

RESULTADOS: Los pacientes en tratamiento con iDPP4 presentaban estadios más avanzados al diagnóstico que los que no tomaban dicho tratamiento, aunque el resultado no fue estadísticamente significativo (70% vs 50%, $p=0,250$). La toma de metformina no obtuvo diferencias en cuanto al estadio tumoral al diagnóstico ($p=0,169$). El alcohol fue el único factor de riesgo cancerígeno que sí demostró relación estadísticamente significativa, objetivándose que los pacientes con hábito enólico presentaban menos metástasis (0% vs 55%, $p=0,029$). Los hombres presentaron el proceso tumoral a edades más tempranas que las mujeres (68,40 años vs 75,53 años, $p=0,038$), así como, en este subgrupo existía mayor prevalencia de hábito tabáquico ($p<0,001$) y mayor evolución de la DM2 ($p=0,043$).

CONCLUSIONES: No se ha podido demostrar que los fármacos iDPP4 se asocien a una mayor prevalencia de cáncer de páncreas y vía biliar o a un TNM más desfavorable.

PALABRAS CLAVE: Diabetes Mellitus 2, iDPP4, Metformina, Cáncer, Páncreas, Vía Biliar.

1.2 ABSTRACT

BACKGROUND: The treatment based on incretins are gaining widespread use for type 2 diabetes. From the point of view of glycemic control, these drugs are safe, although there are doubts about the possible risk of developing certain oncological processes. The main objective was to study the correlation between the administration of incretin therapy (iDPP4) and tumor stage at the time of diagnosis of pancreatic cancer and biliary tract cancer.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective analysis includes data from 37 patients with pancreatic or biliary tract cancer. Different data were collected: on patient characteristics (age and sex), data about diabetes (glycemic control, evolution time of diabetes, hypoglycemic treatment) and tumor process (type of cancer, tumor stage at diagnosis, factors were collected risk associated with pancreatic cancer and bile duct).

RESULTS: Patients treated with iDPP4 (Sitagliptin, Vildagliptin and Linagliptin) had more advanced stages at diagnosis than those not taking such treatment, although the result was not statistically significant (70% vs 50%, $p=0,250$). In the present study, taking metformin got no differences in tumor stage at diagnosis ($p=0,169$). Alcohol was the only risk factor that did show statistically significant correlation, objectifying that patients with drinking habits had less metastases (0% vs 55%, $p=0,029$). The male patients had at earlier ages tumor process than female patients (68,40 years vs 75,53 years, $p=0,038$), and in this group was also higher prevalence of smoking ($p<0,001$) and greater DM2 ($p=0,043$).

CONCLUSIONS: It has not been proved the correlation between IDPP4 drugs and a higher prevalence of pancreatic and biliary tract cancer or a worst TNM

KEYWORDS: Type 2 diabetes, iDPP4, Metformin, Cancer, Pancreas, Biliary tract.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN DM2

La **Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)** es una enfermedad crónica que requiere una atención médica continua, con estrategias multifactoriales, cuyo fin es la reducción de riesgos, y no sólo el control de la glucemia. Es el tipo de diabetes mellitus (DM) más frecuente, suponiendo el 90 – 95 % de todos los diagnósticos¹. Los paradigmas tradicionales que afirmaban que la DM2 sólo se presentaba en adultos, y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) sólo en niños, actualmente no son aceptados puesto que las dos enfermedades se presentan en ambas cohortes².

2.2 PREVALENCIA DM2

La DM2 se ha convertido en uno de los problemas sanitarios con mayor relevancia en la actualidad, considerándose una epidemia. La prevalencia mundial de la DM2 se estima que es del 9 % entre los adultos mayores de 18 años³. En 2012 fallecieron 1,5 millones de personas como consecuencia directa de la diabetes, registrándose en más del 80 % de los casos en países de ingresos bajos y medios⁴. Según proyecciones de la OMS, la DM2 será la séptima causa de muerte en 2030⁵.

En España, se ha desarrollado un gran estudio nacional de epidemiología de la DM, el estudio di@bet.es. En anteriores investigaciones, la prevalencia de DM2 en España se situaba entre el 6 – 10 %, pero al basarse en datos antiguos, surgió la necesidad de disponer de datos actualizados para adecuar los recursos sanitarios a la situación real [6]. Los resultados del estudio di@bet.es sitúan la prevalencia de la DM ajustada por edad y sexo en el 13.8% (95% CI 12.8, 14.7%), un porcentaje ligeramente superior a los obtenidos en estudios anteriores, de los cuáles aproximadamente la mitad no tenía un diagnóstico previo de DM: 6.0% (95% CI 5.4, 6.7%)⁶.

2.3 FISIOPATOLOGÍA DM2

La DM2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina y secreción anormal de dicha hormona.

La enfermedad es poligénica y multifactorial. Se ha demostrado que una disrupción en la expresión de determinados factores de transcripción (CLOCK/BMAL1) produce trastornos del ritmo circadiano, provocando una oscilación pronunciada de la secreción de insulina^{7,8}. Además de la susceptibilidad genética, existen factores ambientales que contribuyen a la aparición de este trastorno metabólico, como son la obesidad, la nutrición y la actividad física.

En etapas iniciales, la tolerancia a la glucosa es prácticamente normal, a pesar de la resistencia a la insulina. Esto es debido a que las células beta del páncreas logran la compensación al incrementar la producción de hormona. Al evolucionar la resistencia a la insulina, y surgir hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos no pueden conservar el estado hiperinsulinémico y en ese momento surge intolerancia a la glucosa, que se caracteriza por incrementos en la concentración de glucemia posprandial. La disminución de la secreción de insulina y el incremento de la producción de glucosa por el hígado, culminan en la diabetes franca con hiperglucemia en el ayuno⁹.

En el año 2008, el Dr. Ralph DeFronzo y su equipo de investigación presentaron al congreso de la ADA “El Octeto Ominoso”, un proyecto de investigación donde se plantea la intervención de ocho componentes en el desarrollo de la DM2 (Células beta y alfa del páncreas, hígado, cerebro, músculo, riñón, tejido adiposo, tracto intestinal).

El “Octeto Ominoso”

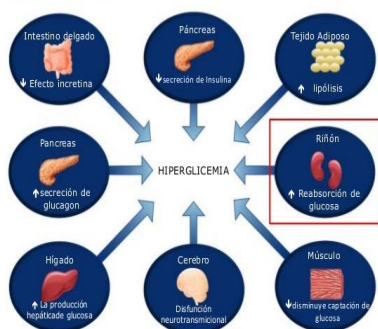


Ilustración 1. Fisiopatología de la DM2 basada en el concepto de Octeto Ominoso de De Fronzo.

DM2-diabetes mellitus.
Kriger DJ et al. Diabetes Educ. 2010 Jul-Aug;34(Suppl 3):440-725.

- Páncreas células beta: Disminuye la secreción de Insulina
- Páncreas células alfa: Aumenta la secreción de Glucagón
- Hígado: Aumenta la producción de glucosa hepática
- Cerebro: Disfunción neurotransmisional.
- Músculo: Disminuye la captación de glucosa
- Riñón: Aumenta la reabsorción de glucosa
- Tejido adiposo: Aumenta la lipólisis
- Intestino delgado: Disminuye el efecto incretina

HIPERGLUCEMIA

Las incretinas son una serie de hormonas que se secretan a nivel intestinal en respuesta a la ingestión de alimentos. Las dos hormonas incretínicas principales son GLP1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y GIP (polipéptido inhibidor gástrico). Ambas estimulan la liberación de insulina a nivel pancreático, y GLP1 además disminuye la secreción de glucagón y, a nivel del SNC, produce saciedad. En la DM2 disminuye la secreción de GLP1 y se produce una resistencia de las células beta del páncreas a la acción estimuladora de GIP, por lo que se produce la disminución del llamado “efecto incretina”, es decir, disminuye la secreción de insulina.

2.4 DIAGNÓSTICO DM2

La **DM2** puede ser diagnosticada en base a los criterios de niveles de glucosa en sangre o de hemoglobina glicosilada (HbA1c)²:

- Glucosa en sangre en ayunas ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L). *
- Glucosa en sangre tras test de tolerancia oral a la glucosa ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L). *
- HbA1c $\geq 6.5\%$ (48 mmol/L). *

- Glucosa en sangre, aun no estando en ayunas, ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) en paciente con síntomas típicos de hiperglucemia.
- * En ausencia de hiperglucemia inequívoca, los resultados deben ser confirmados repitiendo la prueba diagnóstica.

Existe una categoría, denominada **prediabetes**, en la cual existe un aumento significativo del riesgo de DM. Los criterios son²:

- Glucosa en sangre en ayunas entre 100 mg/dL (5.6 mmol/L) – 125 mg/dL (6.9 mmol/L). *
- Glucosa en sangre tras test de tolerancia oral a la glucosa entre 140 mg/dL (7.8 mmol/L) – 199 mg/dL (11mmol/L). *
- HbA1c 5.7 – 6.4 % (39 – 46 mmol/L). *

*Diagnosticando dichos niveles en 3 pruebas diagnósticas alternas.

Los criterios de la ADA 2016 para realizar **screening de DM2** en adultos asintomáticos son²:

- Pacientes con sobrepeso, IMC (índice de masa corporal) ≥ 25 kg/m² o ≥ 23 kg/m² si son americanos asiáticos, independientemente de la edad si presentan otro factor de riesgo añadido a padecer DM2 como puede ser:
 - Inactividad física
 - Familiar de primer grado con DM2
 - Grupo étnico de alto riesgo (afroamericanos, latinos, americanos asiáticos, americanos nativos, isleños del Pacífico)
 - Antecedentes personales de diabetes gestacional
 - Hipertensión arterial ($\geq 140/90$ o en tratamiento antihipertensivo)
 - Niveles de colesterol HDL < 35 mg / dL (0.90 mmol/L) y/o niveles de triglicéridos > 250 mg / dL (2.82 mmol/L)

- Síndrome del ovario poliquístico
- HbA1c $\geq 5.7\%$ (39 mmol/mol), intolerancia a los hidratos de carbono o glucemia basal alterada
- Otras condiciones clínicas asociadas a resistencia a la insulina (obesidad severa, acantosis nigricans)
- Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular
- Pacientes mayores de 45 años
- Si los resultados son normales, repetir el test al menos cada 3 años (a no ser que el paciente presente múltiples factores de riesgo, o situación de prediabetes, que en ese caso deberá ser repetido anualmente).

Un estilo de vida saludable, que incluya una dieta equilibrada y ejercicio físico moderado, es de gran importancia en la prevención de la DM2, así como para la prevención de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, hábito tabáquico)¹⁰.

2.5 COMPLICACIONES DM2

AGUDAS

- Síndrome hiperglucémico hiperosmolar: deterioro del nivel de conciencia debido a un aumento excesivo de los niveles de glucemia, que a su vez produce poliuria y deshidratación, y a un aumento de la osmolaridad plasmática. En ocasiones, el paciente puede presentar acidosis láctica (pH<7.3, HCO₃<18), consecuencia de la necrosis tisular que se puede producir por la hipotensión arterial característica de la deshidratación.

CRÓNICAS

- Microangiopáticas (consecuencia de un mal control glucémico)
 - Retinopatía

- Polineuropatía
- Nefropatía
- Macroangiopáticas (consecuencia de un mal control de los niveles de tensión arterial y dislipemia)
 - Cardiopatía isquémica
 - ACVA
 - Arteriopatía periférica

2.6 TRATAMIENTO DM2

El tratamiento de la DM2 es cada vez más complejo, con continuas ampliaciones del arsenal terapéutico. Esto es así porque poco a poco se conocen más datos sobre su compleja fisiopatología, por lo tanto, aumentan las posibles dianas terapéuticas.

Todo tratamiento farmacológico debe ir acompañado de una dieta equilibrada y ejercicio físico moderado. El principal escalón terapéutico suele ser la Metformina, perteneciente al grupo Biguanidas, cuya acción la realiza sobre el hígado disminuyendo la glucogénesis y sus efectos secundarios más frecuentes son a niveles gastrointestinal.

Si el paciente, aun realizando dieta y ejercicio físico y tomando correctamente metformina, presenta $HbA1c > 7\%$, entonces añadiremos otro tratamiento farmacológico. En este escalón tenemos múltiples alternativas farmacológicas:

- Las Sulfonilureas que aumentan la secreción de insulina
- Los inhibidores de SGLT2 que producen un aumento de la glucosuria
- Análogos de GLP1 que aumentan la secreción de insulina
- Inhibidores de la enzima DPP4 (dipeptidil peptidasa 4) que aumentan la secreción de insulina inhibiendo la degradación de GLP1
- Meglitinidas que aumentan la secreción de insulina postprandial

- Insulina

Todos ellos, excepto la insulina, están contraindicados en insuficiencia renal crónica (FG<30%) y embarazo.

La insulina puede ser considerada tratamiento de inicio en determinadas ocasiones, tales como clínica cardinal e hiperglucemia importante (>300 mg/dL), hepatopatía severa o nefropatía importante. (Ver Anexo)¹¹.

2.7 LINK – DIABETES CANCER

Existe una creciente evidencia que apoya la relación entre DM (predominantemente DM2) y determinados tipos de cáncer, incluyendo **cáncer de mama, colorrectal, de endometrio y de páncreas**¹². En múltiples meta-análisis, se ha demostrado que la DM es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ciertos tipos de cáncer¹². Ambas condiciones poseen abundantes factores de riesgo en común, no obstante, no se conoce con exactitud cuál es la relación biológica entre ellas.

Anteriormente, se atribuía únicamente a los efectos directos de la diabetes, como la hiperglucemia; en la actualidad, también posee importante relevancia la implicación de las condiciones metabólicas subyacentes, tales como la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo¹². La relación también puede ser debida a etiologías predisponentes que ambas patologías poseen en común, como la obesidad¹².

Diabetes y cáncer

La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y los niveles elevados de IGF-1 reducen la apoptosis e incrementan la proliferación celular, hechos que conllevan al desarrollo tumoral. Además, la propia insulina posee propiedades mitogénicas por sí misma.

Los efectos de la insulina y la hiperinsulinemia en la génesis tumoral están mediados por los receptores de insulina, que se expresan tanto en tejido sano como en tejido tumoral. La activación de las vías de señalización de estos receptores conlleva a la proliferación celular y los fenómenos antiapoptóticos. La insulina inhibe la producción de proteínas de unión a IGF-1 libre, por lo que está

disponible para unirse a los receptores de IGF-1, de este modo, se activa una vía de señalización que favorece el crecimiento tumoral, la activación de la mitogénesis y la inhibición de la apoptosis. La producción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como IL-6 y TNF- α , desregulan las rutas metabólicas que conducen a la resistencia a la insulina, aumentando los niveles de insulina¹².

Obesidad y cáncer

La evidencia científica muestra que un aumento del IMC, así como del perímetro abdominal, se asocia a una mayor prevalencia de ciertos tipos de cáncer, como el de páncreas y próstata¹³. La adiposidad abdominal aumenta los niveles de ácidos grasos libres y citoquinas, conduciendo a un aumento de la resistencia a la insulina y de la disponibilidad de IGF-1. El estado crónico de la sobrealimentación conlleva un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, estimulando así la mitogénesis de las células cancerígenas. Además, la obesidad produce unos efectos inflamatorios en el organismo, tales como aumento de TNF- α , IL-6, IL-1, PCR, inhibidor del activador de fibrinógeno (PAI-1), que están implicados en la génesis del cáncer¹².

2.8 TRATAMIENTO DM2 Y POTENCIAL CANCERÍGENO

Se han tenido que retirar medicamentos para la diabetes por su potencial cancerígeno

El 17 de junio de 2008 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó, a través de una nota informativa, sobre nuevos datos de seguridad del medicamento Exubera®, relativos a casos de cáncer de pulmón de nuevo diagnóstico¹⁴. Exubera®, insulina humana de acción rápida inhalada, era un medicamento indicado como hipoglucemiante tanto en DM1 como en DM2. Fue comercializado en España a partir de junio de 2007.

El Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó sobre siete casos de cáncer de pulmón en pacientes que habían recibido tratamiento con Exubera®. Cinco de los casos correspondían a pacientes dentro de ensayos clínicos controlados con otros

antidiabéticos para una exposición de 3.800 años-persona (tasa de incidencia: 0,13 por 100 años-persona). Entre los pacientes del grupo control que recibieron los antidiabéticos, se detectó un caso de cáncer de pulmón con una exposición total de 3.900 años-persona (tasa incidencia de 0,02 por 100 años-persona). Adicionalmente, se han notificado dos casos expuestos a Exubera®, uno de ellos procedente de un estudio no controlado y el otro notificado por un profesional sanitario de forma espontánea. La edad de los pacientes afectados y tratados con Exubera® estaba comprendida entre los 60 y 74 años, y todos ellos eran ex fumadores. Dado los resultados, y la posible asociación entre la Insulina inhalada y el mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón, en septiembre de 2008 se retiró en España este medicamento¹⁴.

El hiperinsulinismo estimula la proliferación celular

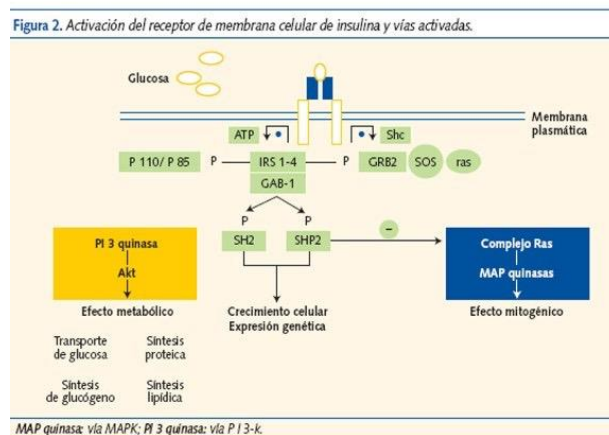


Ilustración 2. Activación del receptor de membrana celular de insulina y vías activadas¹⁵

Los pacientes hiperinsulinizados tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas. La insulina, tras la unión con su receptor, activa la tirosin quinasa de la subunidad β , siguiendo dos caminos de acción: uno vía fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3-K) y otro activando **la proteína mitogénica MAPK**. En pacientes obesos, y más aún si son diabéticos, la vía de PI3-K es resistente a la estimulación por insulina (resistencia insulínica metabólica), mientras que MAPK es normal, desbalanceándose la respuesta celular a la insulina hacia la vía mitogénica. **La insulinoresistencia con hiperinsulinemia se ha asociado con riesgo de cáncer por estímulo de proliferación celular a través de MAPK**; sumándose a ello el riesgo de desarrollo de ciertos cánceres asociados a obesidad por mayor estímulo estrogénico (cáncer de mama y útero). La

insulina activa directamente IGF-1, e inhibe su proteína transportadora, aumentando los niveles de IGF-1 unidos al receptor. Éste, en forma independiente o codependiente, promueve tumorigénesis. La insulina incrementa la expresión de leptina, que en estudios in vitro estimuló la proliferación celular a nivel de colon. La leptina sola, o en combinación con otras citocinas, estimula la proliferación de células hematopoyéticas y la respuesta pro-inflamatoria mediada por Th1, atenuando la regulación de Th2¹⁶. Los diferentes tipos de células colaboradoras se inactivan mutuamente, de modo que Th1 inhibe selectivamente la actividad de Th2, y a su vez Th2 inhibe la proliferación de Th1, y por ello, los procesos inflamatorios asociados. Al estimularse la respuesta mediada por Th1 y atenuarse la función inhibitoria de la Th2, lo que se produce es un aumento en la respuesta inflamatoria.

Objeto de estudio ha sido la relación entre hiperinsulinemia y el mayor riesgo de presentar cáncer de páncreas, cuyas células β del islote de Langerhans sintetizan y secretan la insulina. En el 90% de los casos diagnosticados de adenocarcinoma pancreático, se halla la mutación KRASG12D, que activa la cascada RAF – MEK – ERK y PI3K – AKT¹⁷. Las células primarias del conducto pancreático responden a la insulina a través de la señalización de AKT, pero no responden con un aumento de la proliferación o de la supervivencia; en cambio, las células tumorales responden tanto a través de la señalización de AKT como de ERK, esta última siendo muy importante en el control de la supervivencia celular¹⁷. Hay datos que sugieren que la hiperinsulinemia no interviene en la iniciación del cáncer de páncreas, pero sí puede acelerar la progresión del cáncer¹⁷.

La metformina tiene propiedades anticancerígenas

La metformina, es un antidiabético oral de la familia de las biguanidas. Disminuye la producción hepática de glucosa, mejora ligeramente la utilización periférica de este azúcar, disminuye los niveles de glucosa plasmática y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso⁹. Activa a la cinasa de proteínas dependientes de AMP e ingresa en la célula a través de transportadores de cationes orgánicos. Ha sido ampliamente estudiado por su posible actividad anti – tumoral en determinados tipos de cáncer, como por

ejemplo el cáncer de mama. Inhibe la vía de señalización a través de PI3K, AKT, y MAPK, produciendo una disminución de la proliferación celular¹⁸. Actualmente, el NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG) MA.32 es el mayor y avanzado ensayo que se está realizando sobre la metformina y el cáncer. Es un ensayo clínico de 3.649 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio precoz, en las que se examina los efectos de la metformina frente al placebo. Un informe inicial demuestra que la metformina mejora significativamente en 6 meses ciertos parámetros metabólicos, tales como el peso, la insulina, la glucosa, la leptina y la PCR, independientemente del peso inicial o del grado de resistencia a la insulina¹⁹.

Terapia incretínica y riesgo de cáncer

La terapia incretínica aumenta la secreción de insulina, intensificando las señales del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP – 1). GLP – 1 es una hormona intestinal sintetizada en las células L intestinales, cuya secreción depende de la presencia de nutrientes. Posee una vida media de 2 – 3 minutos, debido a la rápida degradación por la enzima DDP4. Su función es mantener la glucemia en niveles óptimos. Para ello, controla la síntesis y secreción de insulina en función de los niveles de glucosa en sangre, inhibe la secreción de glucagón y retrasa el vaciamiento gástrico²⁰. Existen dos tipos de terapia incretínica en función de su mecanismo de acción:

- Los agonistas del receptor de GLP – 1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, exenatida LAR, albiglutida, dulaglutida). Se administran por vía subcutánea una vez al día o semanalmente si es una preparación de liberación prolongada (caso exenatide LAR y dulaglutida). Disminuyen los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre un porcentaje de 0.5 – 1.5 % y se asocian a pérdidas de peso de 2 – 5 % (razón por la cual liraglutida ha sido aprobada para el tratamiento primario de la obesidad, a dosis más altas que las usadas para la DM2). Los fármacos de esta clase no producen hipoglucemias por la naturaleza dependiente de glucosa de la secreción de insulina estimulada por incretina. Un efecto secundario frecuente de los agonistas GLP – 1, motivo por el cual algunos pacientes

interrumpen su tratamiento, son las náuseas y los vómitos secundarios al enlentecimiento del vaciado gástrico²¹.

- Los inhibidores de DDP – 4 (Saxagliptina, Sitagliptina, Vildagliptina, Linagliptina, Alogliptina) inhiben la degradación de GLP – 1 endógeno. Se administran por vía oral. Disminuyen los niveles de glucemia y tienen efecto neutro sobre el peso. A diferencia de los análogos del receptor de GLP – 1, los inhibidores de DDP – 4 son muy bien tolerados a nivel gastrointestinal y tampoco producen hipoglucemias. Este perfil farmacológico de “seguridad” hace que su empleo en la DM2 se haya extendido rápidamente desde su lanzamiento.

Hasta ahora, numerosa ha sido la literatura que ha intentado establecer una relación significativa entre la terapia incretínica y el aumento de la incidencia de determinados tipos de cáncer, como el cáncer de tiroides o pancreático.

La asociación de la terapia incretínica con el aumento del riesgo de cáncer de tiroides se produce a partir de los datos preclínicos, observando una elevación de la calcitonina y la aparición de hiperplasia de células C y tumores derivados de la glándula tiroides en ratas. Los efectos de la activación de los receptores de GLP-1 están mediados por la activación de señales que aumentan los niveles de AMPc, que puede activar o inhibir la apoptosis en función del equilibrio entre la proteína cinasa A y una proteína de intercambio (Epac). En las células beta pancreáticas y células C del tiroides, GLP – 1 puede activar la proliferación e inhibir la apoptosis. Tejidos cancerígenos de la glándula tiroides expresan mayor cantidad de receptores de GLP – 1²².

En 2011 se publicó en la revista *Gastroenterology* un artículo donde se describían los casos de pancreatitis, cáncer de páncreas y de tiroides reportados al registro de efectos adversos de la *US Food and Drug Administration* en pacientes con DM2 tratados con exenatida o sitagliptina entre 2004 – 2009, y como grupo control se incluyeron pacientes con DM2 en tratamiento con otros hipoglucemiantes orales (rosiglitazona, nateglinida, repaglinida y glipizida)²³. La tasa de eventos reportados para el cáncer de tiroides en los pacientes tratados

con incretinas aumentó y alcanzó significación estadística en el grupo tratado con exenatida ($OR=4.73$, $p=4 \times 10^{-3}$), pero no en el grupo de sitagliptina²³. No obstante, tanto la exenatida como la sitagliptina casi triplicaron el riesgo de padecer cáncer de páncreas²³. Estos datos provocaron una reacción de la industria en forma de 2 cartas dirigidas a Anil Rustgi (Editor Jefe de Gastroenterology) por parte de los responsables científicos de dos farmacéuticas implicadas²⁴. La crítica era respecto a la metodología utilizada, concretamente la base de datos. A su vez las sociedades científicas comenzaron a posicionarse, como la *German Diabetes Society* que recomendó restringir el uso de la terapia incretínica e informar a los pacientes de los resultados del estudio²⁴. Unos días más tarde, la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) emitió un comunicado resaltando los puntos débiles del estudio y recomendando que no se modificara la actitud terapéutica seguida hasta el momento²⁴.

Las células exocrinas pancreáticas expresan el receptor de GLP – 1 y la administración de GLP – 1 tiene efecto sobre estas células. En los animales de experimentación, las terapias incretínicas producen un aumento de peso del páncreas, probablemente por edema, y se modifican la expresión de genes asociados a pancreatitis, aunque no la susceptibilidad a la pancreatitis inducida²⁴. Los análogos de GLP – 1 aumentan la masa de células beta en los roedores, por lo que cabría pensar que este efecto proliferativo aplicado a otros tipos celulares podría ser nocivo e incluso inducir cáncer; de hecho, algunas de las señales celulares activadas por GLP – 1 están implicadas en el desarrollo tumoral²⁴.

En el *“European Journal of Clinical Investigation”* se ha publicado recientemente un artículo donde se ha encontrado un aumento significativo de cáncer de páncreas en pacientes diagnosticados de DM tipo 2 en tratamiento con Sitagliptina (inhibidor de DDP – 4), sobre todo cuando la dosis acumulativa es menor de 33.700 mg. El riesgo disminuye en aquellos que presentan una dosis acumulativa mayor, y son tratados con una dosis de Sitagliptina menor de 100 mg²⁵.

Estudios observacionales en animales sí han demostrado un aumento del riesgo de cáncer pancreático asociado a las terapias incretínicas. No obstante, no existiría tal riesgo en los seres humanos puesto que los tumores malignos

pancreáticos no expresan una alta densidad de receptores GLP – 1 positivos, así como sí lo hacen los tumores benignos^{26,27,28,29}.

En general, la mayoría de los estudios consideran que **la evidencia actual es insuficiente** para concluir que las terapias incretínicas aumentan el riesgo de padecer cáncer de páncreas, siendo necesario un mayor plazo de seguimiento³⁰.

2.9 CANCER DE PANCREAS

El cáncer de páncreas es un tumor maligno muy agresivo que supone la cuarta causa principal de muerte relacionada con cáncer. En España se registran unos 4.000 casos anuales³¹, lo que supone una incidencia aproximada del 0.0085%. El estadio en el que se encuentra al momento del diagnóstico es el principal factor pronóstico, por lo que la supervivencia varía en función del estadiaje³².

- Estadio IA: 31% de supervivencia a los 5 años
- Estadio IB: 27% de supervivencia a los 5 años
- Estadio IIA: 16% de supervivencia a los 5 años
- Estadio IIB: 8% de supervivencia a los 5 años
- Estadio III: 7% de supervivencia a los 5 años
- Estadio IV: 3% de supervivencia a los 5 años

La media de supervivencia en España es similar a la media europea, 4% en hombres y 5% en mujeres³².

Otros factores pronósticos son: estado de los márgenes quirúrgicos tras la extirpación del tumor, grado de diferenciación tumoral y niveles del marcador tumoral Ca 19.9 tras la cirugía³².

Las principales causas del mal pronóstico de este tipo de cáncer son el diagnóstico tardío, producido por la ausencia de signos y síntomas hasta ya avanzada la enfermedad, y la baja respuesta al tratamiento.

Existen cuatro genes involucrados en el cáncer de páncreas: KRAS, CDKN2A, TP53, y SMAD4. La mutación KRAS y alteraciones en el gen CDKN2A son eventos precoces que aparecen en la tumorigénesis pancreática³³.

En cuanto a los **factores de riesgo**, los estudios han demostrado que un aumento del IMC está asociado a mayor riesgo de padecer cáncer de páncreas. La hiperinsulinemia y posiblemente el hiperestrogenismo secundario a un síndrome metabólico, y con independencia del estado de la diabetes, parecen ser los elementos clave de la patogénesis del cáncer de páncreas secundaria a un exceso de grasa corporal^{34,35}. El tabaco es el agente causal del 20 – 35 % de los cánceres de páncreas³⁶. La edad es otro agente etiológico muy importante en este tipo de cáncer³⁷. Mutaciones específicas en múltiples genes están implicadas en el 10% de los cánceres de páncreas, tales como:

- BRCA1, BRCA2/FANCD1, PALB2/FANCN, FANCC o FANCG (mutaciones implicadas en el Síndrome hereditario de cáncer de mama y ovario y en la anemia de células falciformes)³⁶.
- MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM (Síndrome de Lynch)³⁶.

Otros factores de riesgo son el consumo de alcohol, la pancreatitis crónica, la DM (DM1 y DM2) y la intervención quirúrgica previa de colecistectomía³⁶.

Por el contrario, existe una evidencia experimental que considera a la vitamina D y sus análogos agentes protectores del cáncer de páncreas. Debido a su capacidad para regular el crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis y la angiogénesis, parece que podrían ser útiles en la prevención o en el tratamiento. No obstante, hay que ser precavidos antes de ofrecer recomendaciones generales puesto que el uso de vitamina D en el cáncer de páncreas aún necesita estudios de intervención que evidencien su eficacia clínica³⁸.

2.10 CÁNCER DE LAS VÍAS BILIARES

Las vías biliares son aquellos conductos intra y extrahepáticos por los que discurre la bilis antes de desembocar en la segunda porción del duodeno.

- Vías biliares intrahepáticas: canalículo biliar, conductos de Hering o colangiolo y conducto o conductillo biliar
- Vías biliares extrahepáticas: conducto hepático derecho e izquierdo, conducto hepático común, conducto cístico, vesícula biliar y conducto colédoco.

El cáncer en vías biliares es un tumor muy poco frecuente, cuya incidencia en Estados Unidos es de 1 caso por 100.000 habitantes^{39,40}.

El colangiocarcinoma es un tumor maligno muy agresivo, que procede del epitelio biliar, y que en el momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, pero solo el 10% de los pacientes son candidatos a este tipo de tratamiento⁴¹. La supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 5% en los pacientes no candidatos a la resección quirúrgica⁴¹.

La papila de Vater es el área anatómica donde se une el sistema ductal biliar y pancreático con el duodeno. El adenocarcinoma es el tumor más frecuente en la papila de Vater, cuya incidencia es de 2.9 casos por millón de habitantes⁴⁰. En más del 85% es posible realizar tratamiento quirúrgico con intención curativa, en estos pacientes la supervivencia a los 5 años oscila entre el 25 – 55%⁴¹. En cambio, en los pacientes con enfermedad irresecable la supervivencia media es de 5 – 9 meses, similar a la del cáncer de páncreas⁴⁰.

El cáncer de vesícula biliar es el más frecuente de las tumoraciones malignas que afectan a las vías biliares, no obstante, su incidencia es de 0.8 – 1.2%⁴². En ocasiones, su diagnóstico es incidental tras realizar una colecistectomía por otro motivo⁴². Algunos autores han reportado una incidencia de casos de cáncer de vesícula biliar tras una colecistectomía por vía laparoscópica de entre 0.2 – 2.1%⁴².

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- ☐ Estudiar la relación entre la toma de fármacos basados en las incretinas y el estadio tumoral en el momento del diagnóstico del cáncer de páncreas y vía biliar.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- ☐ Realizar un estudio descriptivo del grado de control metabólico, meses de evolución de la diabetes y tratamiento hipoglucemiante en estos pacientes.
- ☐ Estudiar la relación entre la toma de metformina y el estadio tumoral en el momento del diagnóstico del cáncer de páncreas y vía biliar.
- ☐ Valorar la relación entre la presencia de determinados factores de riesgo para el cáncer de páncreas y vía biliar (tabaco, colecistectomía previa, pancreatitis crónica, obesidad, alcohol) y la presencia de metástasis al diagnóstico tumoral.
- ☐ Estudiar si el grado de control metabólico afecta a la distribución del tipo de cáncer, metástasis y mortalidad.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es un estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con DM2 y que posteriormente desarrollaron cáncer de páncreas o de vía biliar. La muestra está formada por 37 pacientes pertenecientes al sector II de Zaragoza (Hospital Universitario Miguel Servet) y con diagnóstico de dicho cáncer entre enero de 2012 y octubre de 2015. Los pacientes fueron consecutivamente incluidos en el estudio.

Mediante la revisión de la historia clínica electrónica se obtuvieron los datos sobre la edad y sexo de los pacientes, información acerca de la DM2 (controles anuales glucémicos (HbA1c), existencia de complicaciones crónicas micro y/o macroangiopáticas relacionadas con la DM2, tratamiento farmacológico para la diabetes), así como, datos relacionados con el proceso tumoral (estadio tumoral al diagnóstico del cáncer, tipo de cáncer, factores de riesgo y estado actual del paciente (vivo/muerto)).

También se recogieron las complicaciones de la diabetes. Se consideró la presencia de retinopatía diabética si había informes oftalmológicos y/o de su médico de atención primaria que lo confirmasen, la polineuropatía si existían exploraciones registradas que así lo confirmasen y la de nefropatía diabética si existía en al menos 2 analíticas, realizadas con una separación entre 3 – 6 meses, albuminuria >30 mg o existía un franco deterioro de la función renal con esta filiación. Se valoró como cardiopatía isquémica el antecedente de un Infarto agudo de miocardio (IAM) o angor, como enfermedad cerebro vascular el antecedente de un accidente cerebrovascular (ACV) o un accidente isquémico transitorio, y como enfermedad vascular periférica la existencia de pie diabético, estudio eco–Doppler positivo o antecedente de amputación.

El análisis estadístico se realizó con el programa “SPSS” versión 22. Los datos que se recogieron con respecto a la DM2 fueron meses de evolución de la DM2 hasta el momento del diagnóstico tumoral, hemoglobina glicosilada media (HbA1c), presencia de micro y/o macroangiopatía y tratamiento farmacológico para la DM2 (incluida dosis total de insulina). Los datos relativos al proceso oncológico fueron edad, sexo, tipo de cáncer, existencia de metástasis al diagnóstico (ganglionares y a distancia), estadio tumoral en el momento del diagnóstico, histología del tumor, exitus y factores de riesgo relacionados con el cáncer de páncreas y vía biliar (tabaco, alcohol, colecistectomía previa, antecedentes familiares, pancreatitis crónica y obesidad).

Se han realizado estudios descriptivos de frecuencia para conocer las características de la muestra. Los datos cualitativos se muestran como porcentaje, mediante gráficos circulares y diagrama de barras. Los datos

cuantitativos que seguían una distribución normal se expresan como media con su desviación estándar, y los que no seguían una distribución normal como mediana y rango intercuartílico. Se ha comprobado si las variables cuantitativas se ajustaban a una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Cuando se contrastaban dos variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado; en el caso de que no se cumpliesen las condiciones de aplicación del test, que exigen que los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia sean mayores de 5, se utilizó el test exacto de Fisher para las variables cualitativas dicotómicas y la prueba de Cochran – Mantel – Haenszel para las no dicotómicas. Para comparar dos medias, variable cualitativa dicotómica y cuantitativa, se utilizó la prueba t de Student si seguían una distribución normal y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney si la distribución no era normal. Cuando se contrastaban medias de una variable cualitativa no dicotómica ($k > 2$) y de una cuantitativa, se utilizó la prueba ANOVA si seguían una distribución normal y la prueba de Kruskal – Wallis si no seguían una distribución normal. El coeficiente de correlación de Pearson fue utilizado al relacionar dos variables cuantitativas. En todos los contrastes de hipótesis, los valores de $p < 0.05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

Se han realizado búsquedas de otros estudios de investigación acerca de la terapia incretínica y el cáncer de páncreas y vía biliar en PubMed, un sistema de búsqueda de libre acceso a la base de datos de MEDLINE.

5. RESULTADOS

5.1 Estudio descriptivo de la muestra

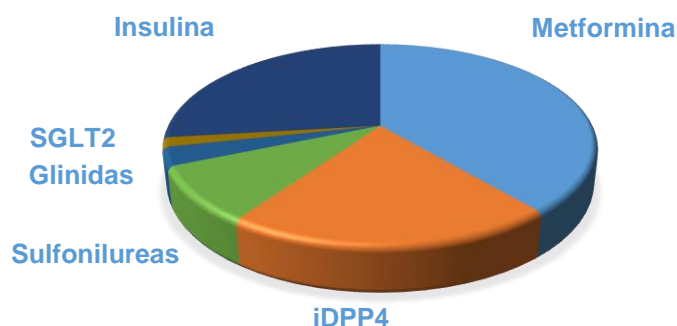
La muestra estaba formada por 37 pacientes diagnosticados de DM2 y cáncer de páncreas o de vía biliar. El resumen de las características de los mismos con respecto a la DM2, en el momento del estudio, se muestra en la Tabla 1. La

muestra estaba formada por 20 hombres (54,1%) y 17 mujeres (45,9%), con una media de edad de $71 \pm 10,5$ años y un tiempo medio de evolución de la diabetes de 66,5 meses (22,0 – 127,2). La HbA1c media era de $7,1 \pm 0,77\%$. El 18,2% (n=6) presentaba complicaciones microangiopáticas y el 15,6% (n=5), macroangiopáticas. El 70,3% (n=26) tomaban metformina, el 37,8% (n=14) seguía tratamiento con iDPP4 (Linagliptina, Vildagliptina y Sitagliptina), el 16,2% (n=6) con Sulfonilureas, el 5,4% (n=2) tomaban Glinidas, el 2,7% (n=1) tomaba SGLT2, y el 48,6% (n=18) estaba con tratamiento insulínico (cuya dosis total de insulina media fue $43,35 \pm 25,25$), (ver Ilustración 3 y Tabla 2). Los análogos de GLP1, las tiazolidinedionas y los inhibidores de la alfa glucosidasa no eran administrados a ningún paciente de la muestra.

Tabla 1. Características de los pacientes en la muestra de estudio con respecto a la DM2.

Hombre / Mujer	20 / 17
Edad	$71 \pm 10,5$ años
Tiempo evolución DM2	66,5 meses (22,0 – 127,2)
HbA1c media	$7,1 \pm 0,77\%$
Complicaciones microangiopáticas	18,2%
Complicaciones macroangiopáticas	15,6%
Dosis total de insulina	$43,35 \pm 25,25$ unidades

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DM2



*Ilustración 3.
Prevalencia
de uso por
grupo
terapéutico
antidiabético
en la
muestra*

Tabla 2. Prevalencia de uso por grupo terapéutico en la muestra

Fármaco	n	Prevalencia de uso
Metformina	26	26/67 = 39%
iDPP4	14	14/67 = 21%
Sulfonilureas	6	6/67 = 9%
Glinidas	2	2/67 = 3%
SGLT2	1	1/67 = 1%
Insulina	18	18/67 = 27%
TOTAL	67	

El 73% (n=27) de los pacientes presentaban cáncer de páncreas, frente al 27% (n=10) de cáncer de vía biliar. El 68,6% (n=24) habían fallecido en el momento del estudio. El 3,3% (n=1) presentaba un estadio 1 en el momento del diagnóstico, el 36,7% (n=11) un estadio 2, el 3,3% (n=1) un estadio 3 y un 56,7% (n=17) un estadio 4 (ver ilustración 4). El 50% de los pacientes (n=15) presentaba un IMC>30 Kg/m² (obesidad), un 48,1% (n=13) había fumado a lo largo de su vida y un 16,7% (n=4) refería una ingesta abusiva de alcohol (esta es la variable donde hay más datos perdidos). Al 16,2% (n=6) se le había realizado una colecistectomía previa y un 8,1%(n=3) tenía pancreatitis crónica. El 7,7% (n=2) presentaban antecedentes familiares de cáncer de páncreas. En la Tabla 3 se refleja las características de la muestra de estudio con respecto al proceso tumoral.

ESTADIO AL DIAGNÓSTICO



Ilustración 4. Gráfico de sectores de los Estadios al momento del diagnóstico.

Tabla 3. Características de los pacientes en la muestra de estudio con respecto al proceso oncológico.

Cáncer de páncreas / vía biliar	27/10
Exitus	68,6%
Estadio 1	3,3%
Estadio 2	36,7%
Estadio 3	3,3%
Estadio 4	56,7%
IMC \geq 30 Kg/m ²	50,0%
Hábito tabáquico	48,1%
Hábito enólico	16,7%
Colecistectomía previa	16,2%
Pancreatitis crónica	8,1%
Antecedentes familiares cáncer de páncreas	7,7%

5.2 Estudio iDPP4

El principal objetivo del estudio es comparar el estadio tumoral al diagnóstico del cáncer según exista o no tratamiento previo con fármacos basados en las incretinas. En este caso únicamente se utilizó el grupo terapéutico con iDPP4 puesto que ningún paciente estaba bajo tratamiento con análogos de GLP-1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en este contraste de hipótesis ($p=0.250$) (ver Tabla 4).

Tabla 4. Relación entre el estadio tumoral al diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y toma de iDPP4.

	No toman IDPP4 (n=20)				Sí toman IDPP4 (n=10)				
Estadio TNM	1	2	3	4	1	2	3	4	p
%	5%	45%	0%	50%	0%	20%	10%	70%	0,250

El 64% (7/11) de los pacientes que tomaban iDPP4 tuvieron metástasis al diagnóstico, mientras que se diagnosticó metástasis en el 50% (10/20) de los pacientes que no tomaban estos fármacos. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de este tratamiento incretínico y las metástasis a distancia ($p=0.707$).

En este estudio, tampoco se ha demostrado relación significativa entre el tratamiento con IDPP4 y una mayor mortalidad ($p=0.721$). El 64% (9/14) de los pacientes con terapia incretínica habían fallecido en el momento del estudio, frente al 71% (15/21) de los pacientes que no tomaban IDPP4 (ver Ilustración 5 y 6).

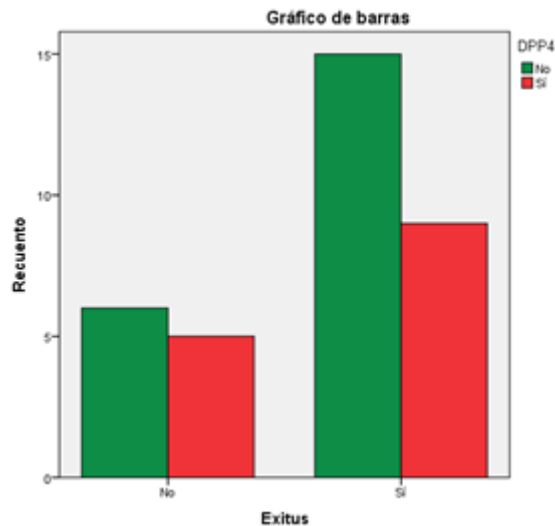


Ilustración 5. Gráfico de barras de la mortalidad en relación a la toma o no de tratamiento con IDPP4.

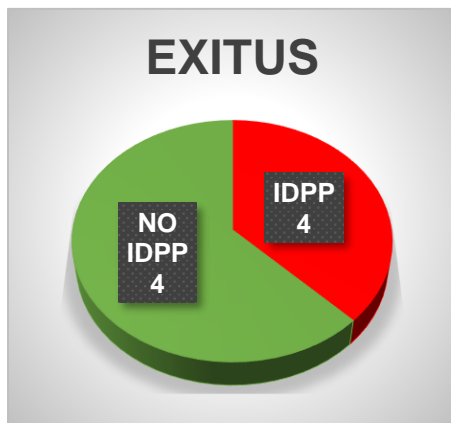


Ilustración 6. Gráfico de sectores de la mortalidad en función del tratamiento o no con IDPP4.

5.3 Estudio Metformina

En cuanto a la metformina, no se ha obtenido ningún resultado estadísticamente significativo en cuanto a diferencias en el TNM entre los que tomaban y los que no ($p=0,169$) (ver Tabla 5). El 76% (13/17) de los pacientes con Estadio 4 en el momento del diagnóstico tomaban Metformina, el 24% restante (4/17) estaban bajo tratamiento con otros antidiabéticos diferentes a la metformina.

Tabla 5. Relación entre Estadío tumoral en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y toma de Metformina.

	No toman Metformina (n= 9)				Sí toman Metformina (n=21)				
Estadio	1	2	3	4	1	2	3	4	p
%	11%	33%	11%	45%	0%	39%	0%	61%	0,169

5.4 Estudio Insulinas

La toma de insulina tampoco se ha asociado a diferencias estadísticamente significativas en cuanto a estadio tumoral en el momento del diagnóstico ($p=0,187$), presencia de metástasis ganglionares ($p=1,0$), metástasis a distancia ($p=0,479$) o mayor mortalidad ($p=0,471$).

5.5 Estudio Estadío

No se han encontrado resultados estadísticamente significativos entre el estadio tumoral al diagnóstico en función del sexo del paciente ($p=0,276$).

El estadio tampoco se ha relacionado con el antecedente de colecistectomía previa ($p=0.861$), por lo que no se puede afirmar que los pacientes a los que se les ha realizado una colecistectomía tengan mayor riesgo de presentar un estadio más avanzado que a los que no se les ha practicado una colecistectomía.

5.6 Estudio de los factores de riesgo relacionados con el cáncer de páncreas y vía biliar

Factores de riesgo como el hábito tabáquico ($p=1,0$) (ver Tabla 6), la colecistectomía previa ($p=0.607$) (ver Tabla 7), la pancreatitis crónica ($p=1,0$) (ver Tabla 8) o la obesidad ($p=1,0$) (ver Tabla 9), no se han relacionado con un aumento significativo de metástasis al diagnóstico oncológico en nuestra

muestra. En cambio, sí se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis y el hábito enólico, donde se objetiva que los pacientes consumidores de alcohol desarrollan menos metástasis (0% vs 55%, $p=0,029$) (ver Tabla 10).

Tabla 6. Relación entre la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y antecedente de hábito tabáquico.

N = 24 p=1,0		Tabaco	
		No (n=12)	Si (n=12)
Metástasis	No (n=9)	16%	21%
	Si (n=15)	33%	30%

Tabla 7. Relación entre la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y antecedente de colecistectomía previa.

N = 31 p=0,607		Colecistectomía Previa	
		No (n=27)	Si (n=4)
Metástasis	No (n=14)	42%	3%
	Si (n=17)	45%	10%

Tabla 8. Relación entre la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y antecedente de pancreatitis crónica.

N = 31 p=1,0		Pancreatitis Crónica	
		No (n=29)	Si (n=2)
Metástasis	No (n=14)	42%	3%
	Si (n=17)	52%	3%

Tabla 9. Relación entre la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y antecedente de obesidad.

N = 28 p=1,0		Obesidad	
		No (n=13)	Si (n=15)
Metástasis	No (n=12)	21%	21%
	Si (n=16)	25%	33%

Tabla 10. Relación entre la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico de cáncer de páncreas/vía biliar y antecedente de hábito enólico.

N = 22 p=0,029		Alcohol	
		No (n=18)	Si (n=4)
Metástasis	No (n=10)	27%	18%
	Si (n=12)	55%	0 %

5.7 Estudio Hb1Ac media

El grado de control metabólico no afecta a la distribución del tipo de cáncer ($p=0,578$) (ver Tabla 11). Al comparar el valor de HbA1c entre los pacientes que presentaban metástasis y los que no, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,303$) (ver Tabla 12). Tampoco existe relación significativa entre la HbA1c y una mayor mortalidad ($p=0,641$) (ver Tabla 13).

Tabla 11. Relación entre el grado de control metabólico y la distribución de cáncer.

N = 28 p= 0,578	Tipo de cáncer	Media	Desviación estándar
HbA1c	Páncreas (n=20)	7,415	0,68
	Vía Biliar (n=8)	6,96	0,99

Tabla 12. Relación entre el grado de control metabólico y la presencia de metástasis.

N = 24 p=0,303	Metástasis	Media	Desviación estándar
HbA1c	No (n=11)	7,318	0,69
	Si (n=13)	6,985	0,83

Tabla 13. Relación entre el grado de control metabólico y la mortalidad.

N = 27 p=0,641	Éxitus	Media	Desviación estándar
HbA1c	No (n=8)	7,038	0,75
	Si (n=19)	7,187	0,74

5.8 Estudio dosis total insulina

Al comparar la dosis total de insulina de los pacientes vivos ($24,0 \pm 3,5$ unidades) y los que constaban como fallecidos en el momento de la recogida de datos ($46,9 \pm 26,7$ unidades), se observa una tendencia a que los pacientes fallecidos estaban recibiendo más dosis de insulina, aunque no se alcanza significación estadística ($p=0.142$).

5.9 Estudio meses evolución DM2

La evolución de la DM2 tampoco se ha asociado a diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estadio tumoral en el momento del diagnóstico

($p=0,317$), presencia de metástasis ganglionares ($p=0,573$), presencia de metástasis a distancia ($p=0,449$) ni con mayor mortalidad ($p=0,956$).

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la evolución de la DM2 y el uso de tratamiento insulínico ($p=0,92$) (ver Ilustración 7), así como, tampoco se ha relacionado con una mayor dosis total de insulina ($p=0,680$).

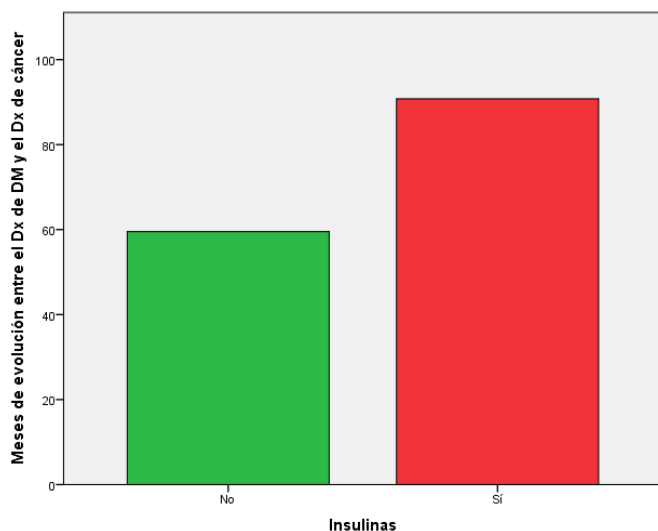


Ilustración 7. Evolución de la DM2 en función de la administración o no de tratamiento insulínico.

5.10 Estudio edad

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los hombres y las mujeres ($p=0,038$). La media de edad en los hombres con diagnóstico de cáncer de páncreas o vía biliar era de $68,40 \pm 11,32$ años, y en las mujeres era de $75,53 \pm 8,15$ años. La edad no se relacionaba con el tipo de cáncer que presentaban los pacientes de la muestra ($p=0,749$), en el cáncer de páncreas la media de edad de los pacientes era de $71,33 \pm 9,30$ años y en el cáncer de vía biliar de $72,60 \pm 13,70$ años. La edad no afectaba a la distribución del estadio al diagnóstico ($p=0,678$), ni a la presencia de metástasis ganglionares ($p=0,975$), ni a la presencia de metástasis a distancia ($p=0,172$) ni a la mortalidad ($p=0,489$).

5.11 Estudio sexo

En el estudio del sexo del paciente, sí se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto al hábito tabáquico ($p<0,001$) (ver Tabla 14), así como, también las ha habido en relación a la evolución de la DM2 hasta el diagnóstico tumoral ($p=0,043$) (ver Tabla 15). Por el contrario, el sexo no se relacionaba con antecedente de hábito enólico ($p=0,98$), ni con la obesidad ($p=1,00$), ni con los antecedentes familiares ($p=1,00$), ni con la presencia de pancreatitis crónica ($p=0,234$) ni con el antecedente quirúrgico de colecistectomía previa ($p=0,75$).

Tabla 14. Relación entre el sexo del paciente y antecedente de hábito tabáquico.

N=27 p<0,001		Tabaco	
		No (n=14)	Sí (n=13)
SEXO	Hombre (n=15)	11%	44%
	Mujer (n=12)	41%	4%

Tabla 15. Relación entre el sexo del paciente y evolución de DM2.

N=34 p=0,043	Sexo	Rango promedio
Evolución DM2	Hombre (n=19)	20,55
	Mujer (n=15)	13,63

6. DISCUSIÓN

El estudio actual no genera alarmas sobre el riesgo y la posibilidad de padecer, al diagnóstico de cáncer de páncreas o vía biliar, un estadio más avanzado en pacientes bajo tratamiento incretínico, concretamente iDPP4. Así como, tampoco

se puede afirmar con los resultados del presente estudio que los pacientes a los que se administra un iDPP4 tengan mayor riesgo de desarrollar metástasis o que presenten mayores tasas de exitus. Por lo tanto, el tratamiento con iDPP4 parece seguro en lo que respecta a la tumorigénesis del cáncer de páncreas y/o vía biliar.

Este estudio tiene precedentes, en 2011 ya fue publicado un polémico estudio tipo casos – control, en la revista *Gastroenterology*, donde se alcanzó significación estadística en el grupo tratado con exenatida y sitagliptina, triplicando tres veces el riesgo de padecer cáncer de páncreas. Unos días más tarde de su publicación, la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) emitió un comunicado resaltando los puntos débiles del trabajo, sobre todo en cuanto a la metodología, y recomendando que no se modificara la actitud terapéutica seguida hasta el momento²⁴. Recientemente, se ha publicado otro estudio donde aparece un aumento de la incidencia de cáncer de páncreas con significación estadística en el grupo tratado con sitagliptina. En este estudio, retrospectivo, se afirma que el riesgo disminuye en pacientes tratados con una dosis menor de 100 mg/día²⁵. No obstante, esto no es del todo cierto, puesto que el riesgo de cáncer de páncreas también aumenta en los pacientes con insuficiencia renal que tomaban dosis menores a 50 mg/día de sitagliptina, por lo que la dosis segura parece ser entre 50 – 100 mg/día.

En abril de 2016 se ha publicado, en la revista *Science Translational Medicine*, un metaanálisis randomizado, donde no se ha demostrado relación entre el tratamiento con iDPP4, en monoterapia o en combinación con otros fármacos antidiabéticos orales, y la incidencia total de cáncer de páncreas; no obstante, si se obtuvo un resultado que afirmaba que saxagliptina y sitagliptina aumentaban significativamente la migración celular y la invasión de varias líneas celulares de cáncer, así como, se objetivó un aumento en la expresión de las proteínas asociadas a metástasis (HIF – 1, COX – 2 y VEGF)⁴³. Es un estudio realizado en ratones de laboratorio, por lo tanto, hay que entender que, al extrapolar la investigación con animales de laboratorio al comportamiento humano, no se asume que los ratones sean como las personas, por lo tanto, sería necesario realizar estudios clínicos en humanos diabéticos con cáncer.

Los pacientes presentaban, en general, un control metabólico aceptable, con HbA1c media en torno a 7%, cifra objetivo recomendada por la ADA. Para ello se utilizaban diferentes tratamientos hipoglucemiantes, donde la Metformina era el tratamiento más utilizado, sola o en combinación con otros fármacos, por 7 de cada 10 pacientes, seguida por las Insulinas y los IDPP4. La insulina era administrada al 48,6 % (n=18) de los pacientes, un porcentaje sumamente elevado considerando que el tratamiento insulínico en la DM2 se administra a pacientes con larga evolución de su DM2 y/o a aquellos que debutan con cifras muy elevadas de glucemia. Curioso es que la evolución media de la DM2 en los pacientes de la muestra era de 66,5 meses, aproximadamente 5 años y medio, por lo que cabe destacar que, dicha evolución, no justificaría un uso tan elevado de insulina en los pacientes de la muestra. Entonces, ¿a qué podría atribuirse un uso tan elevado de insulina en nuestros pacientes? La respuesta quizá se encuentre en el perfil de debut diabético de estos pacientes, teniéndose que administrar tratamiento insulínico desde el comienzo de su enfermedad. En ocasiones, una diabetes secundaria al proceso tumoral se confunde con una diabetes mellitus tipo 2, porque son varios los pacientes, en nuestro estudio, a los que se les diagnostica la DM2 y al cabo de pocas semanas el proceso oncológico; en estos casos, la diabetes no se debería estudiar como posible causa, sino como consecuencia y el diagnóstico es de diabetes secundaria, no de DM2.

La Metformina ha sido estudiada por su posible actividad anti – tumoral. En un estudio realizado en ratones de laboratorio se demostró que el tratamiento con metformina modula la vía inflamatoria, inhibiendo la señalización de la inflamación a través del complejo proteico NFkB, al igual que disminuyó significativamente el volumen y el peso del tumor pancreático, así como, su carga tumoral⁴⁴. En el presente estudio, no se ha objetivado diferencias en cuanto al Estadio tumoral entre los pacientes que tomaban Metformina y los que no. Cabe señalar que, probablemente, con un tamaño muestral mayor sí se podría haber llegado a un resultado estadísticamente significativo entre la toma de metformina y el estadio tumoral al diagnóstico. No obstante, es importante destacar la gran

agresividad de este tipo de cáncer, por lo que quizá, tal agresividad, tuviese una importancia mayor que el posible efecto anti – tumoral de la metformina.

Llamativo es el resultado de este estudio en cuanto a las metástasis y el alcohol, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con hábito enólico, que presentaban menos metástasis, de hecho, ningún paciente tenía metástasis al diagnóstico, y aquellos que no consumían alcohol. Los datos acerca del consumo de alcohol se han recogido de los informes que aparecían en la Historia Clínica Electrónica del paciente y en los episodios desde Atención Primaria. En ocasiones, en los informes, no quedaban reflejados los hábitos tóxicos de los pacientes, no se corroboraban, pero tampoco se negaban, entonces se desconocía si ese paciente realmente no consumía alcohol o no se le había preguntado por sus antecedentes tóxicos. Tampoco se pudo recoger, por las características del estudio, la dosis al día de alcohol que tomaban los sujetos. Además, cabe añadir el estigma social, puesto que no todos los pacientes con hábito enólico lo confiesan.

La edad media de aparición del cáncer de páncreas, en nuestra muestra, varía en función del género. Los varones desarrollaron el cáncer siete años antes de media que las mujeres. ¿Y esto a qué puede ser debido? En el presente estudio se han objetivado dos resultados estadísticamente significativos respecto al género del paciente, que podrían explicar este hecho, como son, el hábito tabáquico y la evolución de la DM2. La mayoría de los pacientes con hábito tabáquico en nuestra muestra eran varones (44% varones vs 4% mujeres), así como, eran también los varones quienes presentaban mayor evolución de DM2. Tal y como se ha mencionado anteriormente en el apartado de introducción, los efectos directos de la DM2 (hiperglucemia) y las condiciones metabólicas subyacentes (resistencia a la insulina e hiperinsulinismo), se han relacionado con la aparición de ciertos tipos de cáncer, entre ellos, el pancreático¹². Es por ello, que podría ser lógico justificar que quienes tienen mayor evolución de DM2 desarrollen el proceso tumoral antes que los que presentan una menor evolución de la diabetes.

La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral, justificado por la baja incidencia de este tipo de tumores. Este escueto tamaño de la muestra repercute en la potencia estadística, por lo que es posible no se haya obtenido algún resultado que podría haber sido estadísticamente significativo con un tamaño muestral mayor. El presente estudio es retrospectivo, y como tal, tiene las limitaciones típicas de este diseño, como son los datos perdidos por no quedar recogidos en la historia clínica; por ejemplo, en muchos pacientes no se conocía su IMC antes del diagnóstico del cáncer, así como, en ocasiones, no aparecía información sobre los hábitos tabáquico y de consumo de alcohol. Un sesgo característico de este tipo de estudio es el sesgo de recuerdo o de memoria, subtipo de sesgo de medición, que ocurre cuando se estudia antecedentes de circunstancias acaecidas en etapas previas de la vida, en las que existe posibilidad de olvido⁴⁵. En nuestro estudio, dichos antecedentes podrían ser la exposición a tabaco y/o alcohol.

Este estudio es transversal, por lo que no se puede valorar correctamente la supervivencia o la mortalidad; para ello, sería necesario realizar un estudio de supervivencia, que no respondía a los objetivos propuestos.

7. CONCLUSIONES

- 1- En el presente estudio, no se ha podido demostrar que los fármacos basados en las incretinas, en este caso los iDPP4, se asocien a una mayor prevalencia de cáncer de páncreas/vía biliar o a un TNM más desfavorable. Desde el punto de vista oncológico podrían ser seguros.
- 2- Tampoco se ha comprobado un hipotético carácter anticancerígeno que se atribuye en algunos trabajos a la metformina. No se pueden descartar otros resultados con estudios que incluyan un mayor tamaño muestral.
- 3- No se ha podido demostrar que determinados factores de riesgo, como son el hábito tabáquico, la colecistectomía previa, la pancreatitis crónica o la

obesidad, se asocian con un aumento significativo de metástasis al diagnóstico oncológico.

- 4- El consumo de alcohol en nuestro trabajo se ha asociado a una menor prevalencia de metástasis al diagnóstico.
- 5- El grado de control metabólico de la muestra, que era bueno, no se ha relacionado con diferencias en la evolución del cáncer.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Introduction. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(1):1-2. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S1.full.pdf.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2016;39(1):13-22. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S13.full.pdf.
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases, Geneva, WHO, 2014, 2012.
4. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country Geneva, WHO, 2014, 2000-2012.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 2006; 3(11):442.
6. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012;55:88-93.
7. Perelis M, Marcheva B, Ramsey KM, Schipma MJ, Hutchison AL, Taguchi A, et al. Pancreatic β cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion. Science. 2015;350(6261):4250.

8. Rakshit K, Thomas AP, Matveyenko AV. Does disruption of circadian rhythms contribute to beta-cell failure in type 2 diabetes?. *Curr Diab Rep.* 2014;14(4):474.
9. Powers AC. Diabetes mellitus. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison principios de medicina interna*. Vol 2. 18a ed. Mexico: McGraw-Hill; 2012. p. 2968-3003.
10. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(1):36-38. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S36.full.pdf.
11. American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. In: 2016 Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(1):52-59. Disponible en: http://care.diabetesjournals.org/content/39/Supplement_1/S52.full.pdf.
12. Garg SK, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes, obesity and metabolism.* 2014;16(2):97-110.
13. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist.* 2010; 15(6): 556-565.
14. Vargas- Castrillón E. AEMPS: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. MADRID: AEMPS. [Acceso 29 abr 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/Ni_2008-09_exubera.pdf
15. Artola-Menéndez A, Duelo-Marcos M, Escribano-Ceruelo E. Síndrome metabólico. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2009;11(16):259-277.
16. Alvarez A, Bringa J, Negri E. Prevalencia de DM2 en pacientes con tumores sólidos: hiperinsulinemia crónica como condición prooncogénicas.

17. Chan MT, Lim GE, Skovsø S, Yang YHC, Albrecht T, Alejandro EU, et al. Effects of insulin on human pancreatic cancer progression modeled in vitro. *BMC Cancer*. 2014;14:814.
18. Camacho L, Dasgupta A, Jiralerspong S. Metformin in breast cancer – an evolving mystery. *Breast cancer Res*. 2015;17(1):88.
19. Goodwin PJ, Parulekar WR, Gelmon KA, Shepherd LE, Ligibel JA, Hershman DL, et al. Effect of metformin vs placebo on and metabolic factors in NCIC CTG MA.32. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107:6.
20. Escalada FJ. The physiology of glucagon – like peptide – 1 and its role in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Med clin (Barc)*. 2014;143(2):2-7.
21. Tella SH, Rendell MS. Glucagon – like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2015;6(3):109-134.
22. Jung MJ, Know SK. Expression of glucagon – like peptide – 1 receptor in papillary thyroid carcinoma and its Clinicopathologic significance. *Endocrinol Metab*. 2014;29(4):536-544.
23. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon – like peptide – 1 – based therapies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):150-156.
24. Mompó EE. Seguridad de los fármacos basados en incretinas. *Av Diabetol*. 2011;27(5):151-153.
25. Tseng CH. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(1):70-79.
26. Gokhale M, Buse JB, Gray CL, Pate V, Marquis MA, Stümer T. Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and pancreatic cancer: a cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(12):1247-1256.
27. Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, Perren A, Reubi JC. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas. *Mod Pathol*. 2015;28(3):391-402.

28. Zhao H, Wei R, Wang L, Tian Q, Tao M, Ke J, et al. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits growth and promotes apoptosis of human pancreatic cancer cells in a cAMP-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;306(12):1431-1441.
29. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2015;33(1):67-124.
30. Suarez EA, Koro CE, Christian JB, Spector AD, Araujo AB, Abraham S. Incretin-mimetic therapies and pancreatic disease: a review of observational data. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(12):2471-2481.
31. AECC: Asociación española contra el cáncer [Internet]. Madrid: AECC. [Actualizado 31 mar 2011; acceso 29 abr 2016]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepancreas/Paginas/Incidencia.aspx>.
32. AECC: Asociación española contra el cáncer [Internet]. Madrid: AECC. [Actualizado 31 mar 2011; acceso 29 abr 2016]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepancreas/Paginas/Pronóstico.aspx>.
33. Kamisawa T, Wood LD, Itoi T, Takaori K. Pancreatic cancer. *The Lancet.* 2016; pii S0140-6736 (16) 00141-0.
34. Pin M, Stimac D. Correlation between obesity and pancreatic cancer. *Lijec Vjesn.* 2015;137(7-8):236-240.
35. Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. *Surg Oncol.* 2014;23(2):67-71.
36. Becker AE, Hernandez YG, Frucht H, Lucas AL. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Risk factors, screening, and early detection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11182-11198.
37. Partensky C. Epidemiology of pancreatic adenocarcinomas. *Rev Prat.* 2015;65(3):364-366.

38. Barreto SG, Neale RE. Vitamin D and pancreatic cancer. *Cancer lett.* 2015;368(1):1-6.
39. Randi G, Malvezzi M, Levi F, Ferlay J, Negri E, Franceschi S, et al. Epidemiology of biliary tract cancers: an update. *Ann Oncol* 2009;20(1):146-159.
40. Pellisé M, Castells A. Tumores de la vesícula y vías biliares. En: Montoro MA, García JC, editores. *Problemas comunes en la práctica clínica*. 2ª edición. Madrid: Jarpyo;2012.689-697.
41. Yang, J., Yang, Q., Yu, S., & Zhang, X. Evaluation and validation of suitable reference genes for reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction studies in cholangiocarcinoma patients and cell lines. *Oncology Letters*, 2016;11(4):2673-2681.
42. Ahn Y, Park CS, Hwang S, Jang HJ, Choi KM, Lee SG. Incidental gallbladder cancer after routine cholecystectomy: when should we suspect it preoperatively and what are predictors of patient survival?. *Ann Surg Treat and Res*. 2016;90(3):131-138.
43. Wang H, Liu X, Long M, Huang Y, Zhang L, Zhang R, et al. NRF2 activation by antioxidant antidiabetic agents accelerates tumor metastasis. *Science Translational Medicine*. 2016;8(334):334-351.
44. Tan XL, Bhattacharyya KK, Dutta SK, Bamlet WR, Rabe KG, Wang E, et al. Metformin suppresses pancreatic tumor growth with inhibition of NFκB/STAT3 inflammatory signaling. *Pancreas*. 2015;44(4): 636-647.
45. Manterola C, Otzen T. Los sesgos en investigación clínica. *Int. J. Morphol.* 2015;33(3):1156-1164.

9. ANEXOS

9.1 Tratamiento de la DM2¹¹

Class	Compound(s)	Cellular mechanism(s)	Primary physiological action(s)	Advantages	Disadvantages	Cost*
Biguanides	• Metformin	Activates AMP-kinase (7 other)	• ↓ Hepatic glucose production	• Extensive experience • No hypoglycemia • ↓ CVD events (UKPDS)	• Gastrointestinal side effects (diarrhea, abdominal cramping) • Vitamin B ₁₂ deficiency • Contraindications: CKD, acidosis, hypoxia, dehydration, etc. • Lactic acidosis risk (rare)	Low
Sulfonylureas	2nd Generation • Glyburide/ glibenclamide • Glipizide • Glimepiride	Closes K _{ATP} channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	• Extensive experience • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • ↑ Weight	Low
Meglitinides (glinides)	• Repaglinide • Nateglinide	Closes K _{ATP} channels on β-cell plasma membranes	• ↑ Insulin secretion	• ↓ Postprandial glucose excursions • Dosing flexibility	• Hypoglycemia • ↑ Weight • Frequent dosing schedule	Moderate
TZDs	• Pioglitazone† • Rosiglitazone‡	Activates the nuclear transcription factor PPAR-γ	• ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • Durability • ↑ HDL-C • ↓ Triglycerides (pioglitazone) • ↓ CVD events (PROactive, pioglitazone)	• ↑ Weight • Edema/heart failure • Bone fractures • ↑ LDL-C (rosiglitazone) • ↑ MI (meta-analysis, rosiglitazone)	Low
α-Glucosidase inhibitors	• Acarbose • Miglitol	Inhibits intestinal α-glucosidase	• Slows intestinal carbohydrate digestion/absorption	• No hypoglycemia • ↓ Postprandial glucose excursions • ↓ CVD events (STOP-NIDDM) • Nonsystemic	• Generally modest A1C efficacy • Gastrointestinal side effects (flatulence, diarrhea) • Frequent dosing schedule	Low to moderate
DPP-4 inhibitors	• Sitagliptin • Vildagliptin† • Saxagliptin • Linagliptin • Alogliptin	Inhibits DPP-4 activity, increasing postprandial active incretin (GLP-1, GIP) concentrations	• ↑ Insulin secretion (glucose dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose dependent)	• No hypoglycemia • Well tolerated	• Angioedema/urticaria and other immune-mediated dermatological effects • ↑ Acute pancreatitis • ↑ Heart failure hospitalizations	High
Bile acid sequestrants	• Colesevelam	Binds bile acids in intestinal tract, increasing hepatic bile acid production	• ↑ ↓ Hepatic glucose production • ↑ ↑ Incretin levels	• No hypoglycemia • ↓ LDL-C	• Generally modest A1C efficacy • Constipation • ↑ Triglycerides • May ↓ absorption of other medications	High
Dopamine-2 agonists	• Bromocriptine (quick release)§	Activates dopaminergic receptors	• Modulates hypothalamic regulation of metabolism • ↑ Insulin sensitivity	• No hypoglycemia • ↓ CVD events (Cycloset Safety Trial)	• Generally modest A1C efficacy • Dizziness/syncope • Nausea • Fatigue • Rhinitis	High

Continued on p. 556

Class	Compound(s)	Cellular mechanism(s)	Primary physiological action(s)	Advantages	Disadvantages	Cost*
SGLT2 inhibitors	• Canagliflozin • Dapagliflozin† • Empagliflozin	Inhibits SGLT2 in the proximal nephron	• Blocks glucose reabsorption by the kidney, increasing glucosuria	• No hypoglycemia • ↓ Weight • ↓ Blood pressure • Effective at all stages of type 2 diabetes • Associated with lower CVD event rate and mortality in patients with CVD (EMPA-REG OUTCOME)	• Genitourinary infections • Polyuria • Volume depletion/hypotension/dizziness • ↑ LDL-C • ↑ Creatinine (transient) • DKA, urinary tract infections leading to ureaplasia, pyelonephritis	High
GLP-1 receptor agonists	• Exenatide • Exenatide extended release • Liraglutide • Albiglutide • Lixisenatide† • Dulaglutide	Activates GLP-1 receptors	• ↑ Insulin secretion (glucose dependent) • ↓ Glucagon secretion (glucose dependent) • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• No hypoglycemia • ↓ Weight • ↓ Postprandial glucose excursions • ↓ Some cardiovascular risk factors	• Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting/diarrhea) • ↑ Heart rate • ↑ Acute pancreatitis • C-cell hyperplasia/medullary thyroid tumors in animals • Injectable • Training requirements	High
Amylin mimetics	• Pramlintide§	Activates amylin receptors	• ↓ Glucagon secretion • Slows gastric emptying • ↑ Satiety	• ↓ Postprandial glucose excursions • ↓ Weight	• Generally modest A1C efficacy • Gastrointestinal side effects (nausea/vomiting) • Hypoglycemia unless insulin dose is simultaneously reduced • Injectable • Frequent dosing schedule • Training requirements	High
Insulins	• Rapid-acting analogs - Urapid - Aspart - Glulisine - Inhaled insulin • Short-acting - Human Regular • Intermediate-acting - Human NPH • Basal insulin analogs - Glargine - Determir - Degludec† • Premixed (several types)	Activates insulin receptors	• ↑ Glucose disposal • ↓ Hepatic glucose production • Suppresses ketogenesis	• Nearly universal response • Theoretically unlimited efficacy • ↓ Microvascular risk (UKPDS)	• Hypoglycemia • Weight gain • ↑ Mitogenic effects • Training requirements • Patient education • Injectable (except inhaled insulin) • Pulmonary toxicity (inhaled insulin)	Moderate to High#

CKD, chronic kidney disease; CVD, cardiovascular disease; DKA, diabetic ketoacidosis; EMPA-REG OUTCOME, BI 10773 (Empagliflozin) Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (31); GIP, glucose-dependent insulinotropic peptide; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; MI, myocardial infarction; PPAR-γ, peroxisome proliferator-activated receptor γ; PROactive, Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (32); STOP-NIDDM, Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (33); TZD, thiazolidinedione; UKPDS, UK Prospective Diabetes Study (34,35). Cycloset trial of quick-release bromocriptine (36). *Cost is based on lowest-priced member of the class (see ref. 17). †Not licensed in the U.S. ‡Initial concerns regarding bladder cancer risk are decreasing after subsequent study. §Not licensed in Europe for type 2 diabetes. #Cost is highly dependent on type/brand (analog > human insulins) and dosage. Adapted with permission from Inauchi et al. (17).