







ASSOCIAÇÃO DA DIABETES MELLITUS TIPO 2 E DOS FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS COM O CÂNCER PANCREÁTICO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ASSOCIATION OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ANTIDIABETIC DRUGS WITH PANCREATIC CARCINOMA: A LITERATURE REVIEW

Larissa Emilly Fiusa do **Monte** , Juliana Ramos **Carneiro** , Antonio Camilo Correia **Mendes Filho** , Leonardo Silva dos **Santos** , Marcus Vinicius Lindoso Silva **Veloso** , Plinio da Cunha **Leal** 

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

*larissa.fiusa@discente.ufma.br

RESUMO

O câncer de pâncreas possui alta taxa de mortalidade e, com frequência, seu diagnóstico tem sido associado ao de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), embora os mecanismos fisiopatológicos dessa relação ainda necessitem de esclarecimentos. Dessa forma, o objetivo deste estudo é analisar os aspectos da associação entre a DMT2 e sua terapia farmacológica com o desenvolvimento de carcinoma pancreático. Para este fim, realizou-se uma busca criteriosa da literatura publicada entre 2015 e 2020 em bases de dados eletrônicas em saúde, e, após o processo de seleção, 13 artigos na BVS e 14 na PUBMED foram incluídos neste estudo. Em suma, a característica inflamatória da DMT2, a hiperinsulinemia e a resistência à insulina são hipóteses fisiopatológicas da associação. Outrossim, é significativa a relação da diabetes de longa duração com o desenvolvimento do carcinoma, apesar de a diabetes de início recente também demonstrar-se relevante. Ademais, a associação entre medicamentos antidiabéticos e câncer de pâncreas também é avaliada. Sob esse viés, alguns medicamentos, como a metformina, estão associados a efeitos antitumorais. Em contrapartida, as incretinas estão relacionadas à carcinogênese, devido aos seus potenciais efeitos deletérios no pâncreas. Em paralelo, a insulina pode amplificar a relação entre hiperinsulinemia e o risco de malignidade, assim como drogas como as sulfonilureias, que estão associadas ao risco aumentado de câncer por provocar estimulação anormal da proliferação celular.

Palavras-chave: Adulto. Câncer de pâncreas. Diabetes Mellitus Tipo 2.

ABSTRACT

Pancreatic cancer has a high mortality rate and its diagnosis has often been associated with that of type 2 diabetes mellitus (DMT2), although the pathophysiological mechanisms of this relationship still require clarification. Thus, the aim of this study is to analyze aspects of the association between DMT2 and its pharmacological therapy with the development of pancreatic carcinoma. To this purpose, a thorough search of the literature published between 2015 and 2020 in electronic health databases was carried out, and, after the selection process, 13 articles on BHS and 14 on PUBMED were included in this study. In summary, the inflammatory characteristic of DMT2, hyperinsulinemia and insulin resistance are pathophysiological hypotheses of the association. Furthermore, the relationship between long-term diabetes and the development of carcinoma is significant, although recent onset diabetes is also demonstrated to be relevant. In addition, the association between antidiabetic drugs and pancreatic cancer is assessed. In this regard, some drugs, such as metformin, are associated with antitumor effects. In contrast, incretins are related to carcinogenesis, due to their potential deleterious effects on the pancreas. In parallel, insulin can amplify the relationship between hyperinsulinemia and the risk of malignancy, as well as drugs such as sulfonylureas, which are associated with an increased risk of cancer for causing abnormal stimulation of cell proliferation.

Keywords: Adult. Diabetes Mellitus Type 2. Pancreatic neoplasms.

INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas é uma das neoplasias com a maior taxa de mortalidade (TAN *et al.*, 2017). A maioria dos pacientes são diagnosticados com a doença em estágio avançado, o que impossibilita a cirurgia com intenção curativa (BEN, 2011). A sobrevida em cinco anos é menos que 5% (BEN, 2011; TAN *et al.*, 2017). Por isso, é importante compreender os mecanismos fisiopatológicos e os fatores de risco, com o intuito de diminuir a mortalidade.

Nesse sentido, tem se avaliado a associação entre câncer de pâncreas e diabetes mellitus tipo 2. Avaliar a DMT2 como fator de risco é relevante não apenas por se tratar de uma das doenças mais comuns no mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). Mas também pela constatação em estudos epidemiológicos da elevada incidência de câncer pancreático em populações com diabetes (ANDERSEN, 2017). Em 2019, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) constatou que 9,3% da população mundial entre 20 e 79 anos (463 milhões de pessoas) apresentavam diabetes, patologia caracterizada por hiperglicemia sustentada, ocasionada por uma falha na ação da insulina (IDF, 2019). Essa alteração metabólica, além de causar lesão de órgão-alvo, parece estar associada à carcinogênese (CARRERAS-TORRES, 2017; TAN *et al.*, 2017).

Os mecanismos fisiopatológicos que ligam o surgimento de tumores malignos no pâncreas e a diabetes ainda não estão totalmente estabelecidos (ANDERSEN, 2017). Mas há hipóteses para essa associação. Uma delas é a proporcionalidade dos níveis de HbA1c e o risco de câncer pancreático, além de sugerir a hiperinsulinemia e a resistência à insulina como essenciais no processo de geração de danos no pâncreas e na elevação da produção de insulina que corroboram para a carcinogênese (LU *et al.*, 2015). Entretanto, não está consolidado como a diabetes predispõe o indivíduo ao surgimento do câncer ou até mesmo se essa alteração metabólica não seria uma consequência do tumor maligno (WOJCIECHOWSKA, 2016).

A relação entre diabetes e o desenvolvimento de câncer tem envolvido várias hipóteses, sendo uma das explicações propostas o uso de drogas antidiabéticas. Alguns medicamentos, como a metformina, estão associados a efeitos antitumorais (JANG *et al.*, 2017). Em contrapartida, as incretinas estão relacionadas à carcinogênese, devido aos seus potenciais efeitos deletérios no pâncreas (AZOULAY *et al.*, 2016). Em paralelo, a insulina pode amplificar a relação entre hiperinsulinemia e o risco de malignidade (LEE *et al.*, 2018). Assim como drogas como as sulfonilureias, que estão associadas ao risco aumentado de câncer por provocar estimulação anormal da proliferação celular (VALENT, 2015).

Diante disso, é necessário conhecer mais sobre essa associação por se tratarem de duas doenças relevantes quanto à saúde pública. Por isso, o objetivo deste artigo foi realizar uma revisão de estudos que descrevem os principais aspectos da diabetes mellitus tipo 2 e da terapêutica farmacológica do tratamento da diabetes, que possivelmente se relacionam com o desenvolvimento de câncer de pâncreas.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura sobre a associação entre a diabetes mellitus tipo 2 ou sua terapia medicamentosa e o câncer de pâncreas. Para isso, se fez a busca e a análise de artigos científicos pertinentes ao assunto.

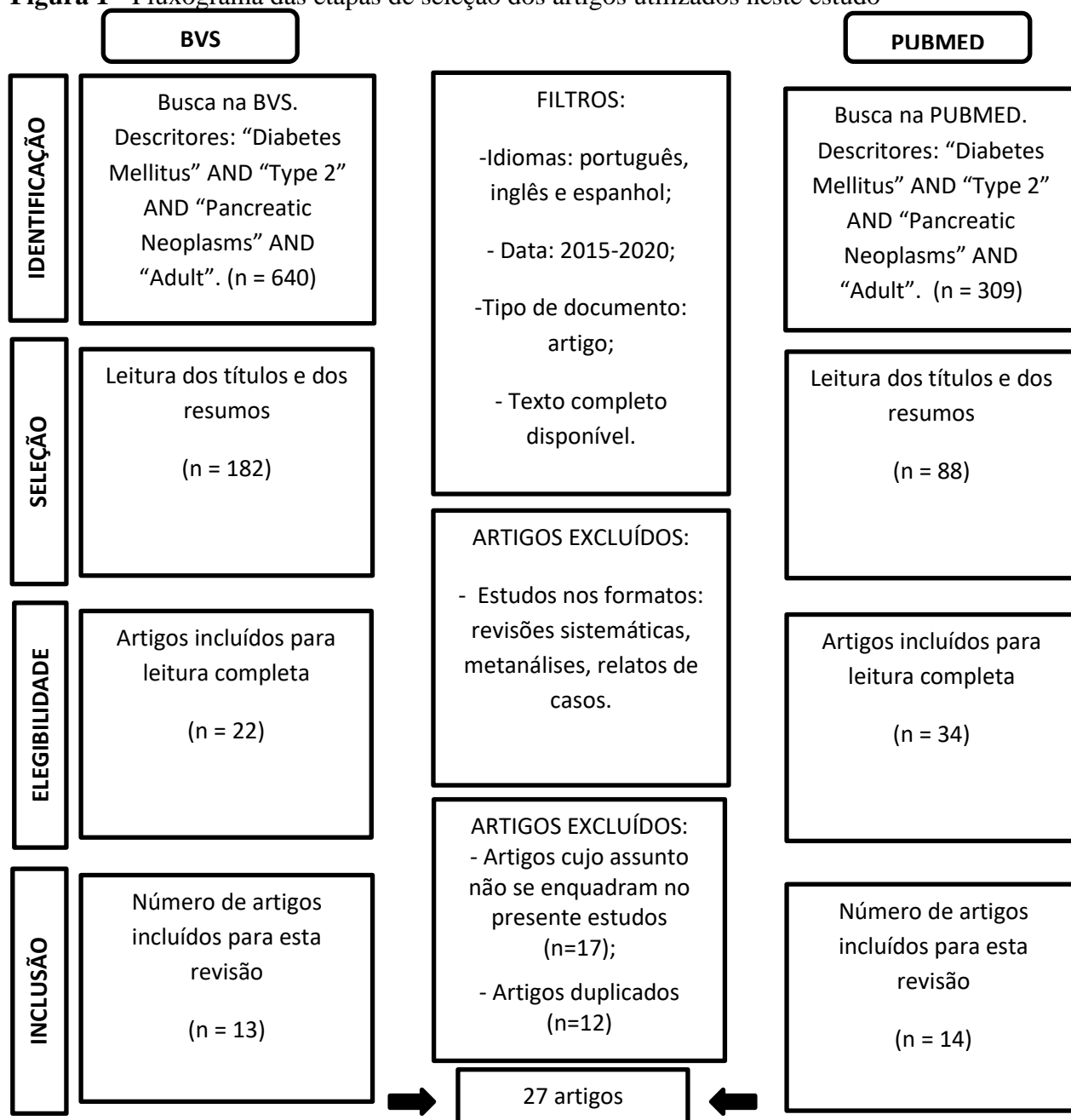
Após a delimitação do tema, definiu-se as bases de dados eletrônicas em saúde que ofertaram os artigos referenciados neste material: National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Posteriormente, selecionaram-se palavras-chave sobre o tema, as quais foram: “Diabetes mellitus tipo 2”, “Neoplasias Pancreáticas” e “Adultos”. Essas palavras-chave foram aplicadas na Consulta por Índice Permutado da plataforma dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), da Biblioteca Virtual em Saúde, resultando nos seguintes descritores em inglês: “Diabetes Mellitus”, “Type 2”; “Pancreatic Neoplasms” e “Adult”.

A pesquisa por material nas plataformas eletrônicas PUBMED e BVS foram realizadas entre os dias 6 de setembro de 2020 e 12 de janeiro de 2021, com a associação dos descritores em inglês ao operador booleano AND, resultando no seguinte padrão de busca: “Diabetes Mellitus”, “Type 2” AND “Pancreatic Neoplasms” AND “Adult”.

Foram incluídos, entre os artigos a serem analisados, aqueles que contemplavam o assunto deste estudo, publicados no período de 2015 a 2020, disponíveis *on-line*, na íntegra, nos idiomas português, inglês e espanhol

A análise dos artigos que permaneceram após a aplicação dos filtros foi feita por meio da leitura prévia dos títulos e dos resumos, a fim de eleger as literaturas afins ao tema proposto para que, posteriormente, pudessem ser lidos na íntegra. Para finalizar a escolha das referências, foram excluídos os artigos duplicados ofertados pelas duas bases selecionadas. Além disso, foram retirados da amostra os estudos nos formatos de revisões sistemáticas, metanálises e relatos de casos. O detalhamento da metodologia está exposto na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma das etapas de seleção dos artigos utilizados neste estudo



Fonte: os autores.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia do Câncer de Pâncreas

Os estudos epidemiológicos indicam que, em comparação à população em geral, os pacientes com DMT2 apresentam maior incidência de mortalidade por câncer. Um estudo retrospectivo realizado por Gu *et al.* (2016) em Xangai, China, analisou a incidência e mortalidade de câncer em pacientes com DMT2. Nesse estudo, o câncer de pâncreas apresentou a maior taxa de incidência e taxa de mortalidade em ambos os sexos; quanto à diferença entre os sexos, não se encontrou discrepância estatística em relação à incidência de câncer. Em outro estudo retrospectivo de He, Shi e Wu (2018), que investigou a associação entre DMT2 e o risco de câncer geral e câncer local específico em uma população chinesa, pacientes com diabetes de longa duração foram associados a maior risco de câncer de pâncreas.

Principais aspectos fisiopatológicos da associação da diabetes mellitus com o Câncer de Pâncreas

A diabetes mellitus tipo 2 é um distúrbio metabólico de início na idade adulta associado a um risco aumentado de vários tumores malignos, entre eles o câncer de pâncreas (DAI *et al.*, 2016). Segundo Mueller *et al.* (2019), embora seja feita a relação entre DMT2 e câncer de pâncreas, sua patogênese ainda é pouco conhecida, sendo que a primeira hipótese sugere que a diabetes de início recente é um fenômeno paraneoplásico causado pelo próprio câncer, que é capaz de secretar produtos diabetogênicos, como o peptídeo S-100A8N-Terminal, adrenomedulina e exossomos (DUGNANI *et al.*, 2016). Os estudos de Lu *et al.* (2015) referem a associação entre níveis elevados de HbA1c e o risco aumentado de câncer pancreático, e citam a hiperinsulinemia e a resistência à insulina como fatores-chave para isso, corroborando a tese de que os danos gerados ao pâncreas e o consequente aumento inicial na produção de insulina, como forma de contrapor o quadro de resistência insulínica, são fatores fisiopatológicos diretamente ligados ao desenvolvimento da neoplasia. É importante salientar que as elevações dos níveis de glicose em jejum aumentam a taxa de incidência cumulativa de câncer de pâncreas, não só no diabético como também no paciente pré-diabético (KOO *et al.*, 2019).

Ainda sobre os mecanismos que podem levar ao desenvolvimento do câncer de pâncreas, Antwi *et al.* (2016) refere o papel que a inflamação desempenha na patogênese desse câncer, e, sendo a DMT2 uma doença também de cunho inflamatório, esse poderia ser um dos mecanismos que explicam essa relação fisiopatológica; ressaltando que antes do desenvolvimento da DMT2 já há uma liberação de mediadores inflamatórios relacionados à própria obesidade visceral naqueles pacientes que apresentam sobrepeso.

Por fim, é possível perceber uma relação entre o aumento da glicose, glucagon e o câncer pancreático. Em indivíduos saudáveis, o aumento da glicose gera uma queda nos níveis de glucagon, já na DMT2 essa relação pode não ser percebida. De forma semelhante, pacientes com câncer de pâncreas respondem à glicose com o aumento dos níveis de glucagon, podendo ser isso um importante achado fisiológico para compreender essa relação (STERN *et al.*, 2019). Então, há vários mecanismos que parecem estar envolvidos na associação entre DMT2 e o câncer de pâncreas, incluindo resistência insulínica e fatores inflamatórios.

Duração da diabetes mellitus tipo 2 e o câncer pancreático

Segundo o estudo realizado por Antwi *et al.* (2016), com base nos dados obtidos por a *Biospecimen Resource for Pancreas Research*, a diabetes mellitus consiste em um elemento que corrobora para o aumento do risco para o câncer de pâncreas e, para essa população, a diabetes de

longa duração (≥ 5 anos) impactou de modo mais expressivo na associação, conclusão similar à da pesquisa de He, Shi e Wu (2018).

Não obstante, evidenciou-se, também, que a diabetes de início recente pode preceder até três anos o diagnóstico oncológico (RISCH *et al.*, 2017). Conforme o estudo de Dong *et al.* (2018), a maior parte dos pacientes da pesquisa que possuem câncer de pâncreas e diabetes têm esta patologia sendo classificada como de início recente, conferindo a referida classificação cronológica da diabetes como um fator de risco eminente para o carcinoma pancreático. Outrossim, a avaliação das concentrações plasmáticas de peptídeo insulínico dependente de glicose e do polipeptídeo pancreático podem indicar que a resistência à insulina corrobora para o desenvolvimento da diabetes associada ao câncer pancreático (ŠKRHA *et al.*, 2017). Nesse sentido, apesar dos peptídeos não estarem especificamente relacionados à diabetes, quando o cenário envolve perda de peso, a diabetes de início recente demonstra-se como possível preditivo para surgimento do câncer (ŠKRHA *et al.*, 2017).

Ademais, é válido pontuar que a duração da diabetes não está, significativamente, associada ao tamanho, à localização específica do tumor (corpo ou cauda do pâncreas) e ao estágio (DUGNANI *et al.*, 2016).

Associação da terapia farmacológica utilizada no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 com o câncer de pâncreas

A relação entre diabetes e o desenvolvimento de câncer tem envolvido várias hipóteses, sendo uma das explicações propostas o uso de drogas antidiabéticas. Algumas drogas, como a metformina (um sensibilizador da insulina), têm sido associadas à redução da incidência de câncer, enquanto a insulina e drogas como as sulfonilureias (que são secretagogos da insulina), têm-se mostrado associadas ao risco aumentado de câncer. Por isso, apesar de não se saber o mecanismo exato, a hiperinsulinemia tem sido indicada como um dos possíveis fatores através do qual a diabetes e medicamentos antidiabéticos podem influenciar o risco de câncer (VALENT, 2015).

Atualmente, os tratamentos medicamentosos utilizados para diabetes mellitus tipo 2 incluem algumas medicações mais antigas, como metformina, sulfonilureia e insulina, e outras mais recentes, como inibidor da dipeptidil peptidase-4 (iDPP4) e tiazolidinediona (TZD) (AMIN *et al.*, 2016).

Com relação à associação entre medicamentos antidiabéticos e câncer de pâncreas especificamente, os resultados são controversos. As possíveis explicações para a heterogeneidade de resultados entre os estudos podem ser a diferença entre os desenhos dos estudos, a definição ou os medicamentos utilizados para comparação (LU *et al.*, 2015).

Metformina

Atualmente, a metformina é a droga oral de redução de glicose mais prescrita e tratamento de primeira linha para pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (FROUWS *et al.*, 2017). Esse medicamento tem sido clinicamente associado a efeitos antitumorais, não apenas na prevenção do desenvolvimento de tumores, como também na retardação do progresso de certos tipos de cânceres. Com relação ao câncer pancreático, estudos pré-clínicos apoiam a capacidade da metformina de inibir a tumorigênese (JANG *et al.*, 2017). Contudo, estudos clínicos têm apresentado resultados conflitantes quanto aos efeitos da metformina no câncer pancreático (VALENT, 2015; AMIN *et al.*, 2016; LEE *et al.*, 2016; FROUWS *et al.*, 2017; JANG *et al.*, 2017; KAUTZKY-WILLER; THURNER; KLIMEK, 2017; LEE *et al.*, 2018).

Kautzky-Willer, Thurner e Klimek (2017), em estudo de coorte realizado com 1.847.051 pacientes na Áustria durante os anos de 2006 e 2007, observaram um efeito protetor da metformina e estatinas para câncer de pâncreas. Amin *et al.* (2016) em estudo realizado nos Estados Unidos com 1.916 indivíduos também demonstraram um efeito protetor de metformina para doença metastática e não metastática, evidenciando que pacientes tratados com metformina tiveram uma redução de 12%

no risco de mortalidade, em comparação a pacientes em uso de outros medicamentos. Lee *et al.* (2016), em estudo retrospectivo com 237 pacientes tratados entre maio de 2005 e dezembro de 2013, na Coreia do Sul, evidenciaram resultados correlatos, concluindo que a exposição à metformina está associada a desfechos de sobrevivência favoráveis em pacientes com câncer pancreático e DMT2 pré-existente, especialmente em pacientes com doença mais avançada.

Valent (2015) em um estudo retrospectivo de coorte de base populacional com 5.432 indivíduos relatou que, entre os indivíduos com diabetes tipo 2, a metformina foi a única medicação que evidenciou uma associação significativa com a diminuição do risco de câncer de pâncreas. Jang *et al.* (2017) em estudo de coorte realizado com 1.919 pacientes entre 2005 e 2011, chegaram à conclusão de que a metformina pode diminuir as taxas de mortalidade específicas do câncer de pacientes com neoplasia de pâncreas ressecável localizado com diabetes pré-existente, independentemente de outros fatores, por meio de uma relação dose-resposta. Por fim, Lee *et al.* (2018) também associaram o uso de metformina à redução do risco de câncer pancreático.

Entretanto, esses achados são conflitantes com os de estudos como o de Frouws *et al.* (2017), que, em análise retrospectiva de coorte observacional com 907 pacientes, não encontraram associação entre o uso de metformina e a sobrevida geral em pacientes com câncer de pâncreas. Contudo, esse estudo aponta que, para a ação direta da metformina nas células cancerosas, é decisivo que concentrações eficazes do medicamento alcancem o tecido neoplásico, o que pode não ter ocorrido com a dose de metformina utilizada no estudo.

A metformina é um agente anti-hiperglicêmico e possui os seguintes mecanismos de ação: diminuição da produção de glicose hepática (por meio da inibição da glicogenólise e gliconeogênese), melhoria da sensibilidade à insulina periférica e redução da absorção intestinal de glicose (SONG, 2016; FROUWS *et al.*, 2017). Modelos animais apontam que a metformina pode agir inibindo a proliferação de células cancerígenas no pâncreas, contudo, outros estudos sugerem que o efeito da metformina sobre o câncer, na realidade, é sistêmico, melhorando o perfil metabólico dos pacientes, em vez de ter um efeito direto sobre as células tumorais (CIFARELLI *et al.*, 2015; FROUWS *et al.*, 2017).

Em estudos experimentais, demonstrou-se que a metformina é capaz de interromper um *cross-talk* entre o receptor de insulina e outros sistemas de sinalização de fator de crescimento em células cancerígenas pancreáticas humanas (LU *et al.*, 2015). Além disso, a metformina também diminui os níveis de insulina e IGF-1 (Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), o que inibe o crescimento de células de adenocarcinoma de ducto pancreático (PDAC). Tanto a insulina quanto a IGF-1 estimulam a neoplasia por meio de sua interação com receptores acoplados à proteína G, que promovem a sinalização mitogênica. Outra ação da metformina é seu efeito inibitório direto nas células PDAC, ao ativar a proteína *quinase ativada por AMP* que, por sua vez, inativa o alvo da via da rapamicina – uma via regulatória que promove a proliferação (AMIN *et al.*, 2016).

Incretinas

As incretinas são medicamentos relativamente novos no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), que têm sido associados ao menor risco de hipoglicemia e a efeitos favoráveis no peso corporal. Contudo, surgiu a possibilidade de seu uso estar relacionado ao desenvolvimento do câncer de pâncreas (AZOULAY *et al.*, 2016). A preocupação com essa possibilidade se justifica pelos seus potenciais efeitos deletérios no pâncreas, uma vez que agentes baseados em incretina atuam diretamente nesse órgão (TSENG *et al.*, 2017).

Com o uso de agentes de incretina há alterações relacionadas ao câncer de pâncreas, como aumento da massa pancreática, inflamação, proliferação de células acinares pancreáticas e células ductais, inibição de apoptose, proliferação em células β e dano pancreático crônico. Evidências apontam para os potenciais mecanismos biológicos através dos quais as incretinas podem promover ou aumentar o câncer pancreático, através das alterações mencionadas. Foram propostas três vias induzidas pelo GLP-1 em modelos animais: proliferação em células β , inibição de apoptose das

células β e diferenciação aumentada de células-tronco adultas no epitélio pancreático ductal (KNAPEN *et al.*, 2016).

Contudo, existem estudos com humanos que não têm corroborado essas informações. Azoulay *et al.* (2016) em estudo de coorte, internacional e multicêntrico com 972.384 pacientes acompanhados entre 2007 e 2014, sugeriram que o uso de medicamentos baseados em incretina não está associado a risco aumentado de câncer pancreático em comparação com o uso de sulfonilureias. Da mesma forma, Tseng *et al.* (2017), em estudo retrospectivo de coorte de base populacional realizado na China com 13.171 pacientes também demonstraram que a terapia baseada em incretina não está associada a eventos pancreáticos adversos em pacientes com DMT2, corroborando a segurança pancreática dessa classe de medicamentos com relação ao risco de curto prazo de desenvolver câncer de pâncreas. Contudo, os autores destacam a necessidade de uma análise mais aprofundada após um acompanhamento a longo prazo. O estudo retrospectivo de coorte, de base populacional, realizado por Knapen *et al.* (2016) com 182.428 pacientes também constatou que o uso de incretina não foi associado ao câncer de pâncreas após ajuste para indicadores da gravidade da DMT2 subjacente.

Dentre os medicamentos à base de incretinas, duas classes foram aprovadas recentemente para o tratamento do DMT2: os agonistas do GLP-1 e os inibidores dipeptidil peptidase-4 (iDPP4) (TSENG, 2016).

Com relação aos inibidores dipeptidil peptidase-4, destaca-se a Sitagliptina, que, entre todos os inibidores DPP4 disponíveis atualmente, é provavelmente o mais usado (TSENG, 2016). Entretanto, os resultados quanto à sua relação com câncer pancreático são conflitantes. Tseng (2016) em estudo retrospectivo de coorte, analisou um total de 71.137 usuários de sitagliptina e 933.046 não usuários, mostrando um risco global significativamente maior de câncer de pâncreas associado ao uso de sitagliptina. O autor orienta que os achados do estudo não sejam extrapolados para outras incretinas sem confirmação adicional. Por sua vez, um estudo de Buse *et al.* (2017) com 14.671 participantes evidenciou o contrário, ou seja, menos casos de câncer pancreático com o tratamento com sitagliptina do que com o tratamento com placebo, mas a diferença não se mostrou estatisticamente significativa.

Insulina

Terapias à base de insulina têm sido associadas a um risco aumentado para câncer de pâncreas (LEE *et al.*, 2018). Essas terapias poderiam amplificar a relação entre hiperinsulinemia e risco de malignidade por excesso de insulina vinculante ao receptor IGF-I, uma vez que a injeção subcutânea de insulina pode induzir a níveis de insulina sistêmica mais elevados do que a secreção endógena de insulina (LIN *et al.*, 2015).

No estudo de Kautzky-Willer, Thurner e Klimek (2017) observou-se risco aumentado para câncer de pâncreas em pacientes tratados com insulina, sobretudo, em indivíduos do sexo feminino. Lee *et al.* (2018) também relataram risco aumentado de câncer de pâncreas associado ao tratamento com insulina. Amin *et al.* (2016), em estudo realizado com 1.916 pacientes com adenocarcinoma pancreático e um diagnóstico de diabetes mellitus pré-existente, indicou que os pacientes em uso de insulina apresentaram pior sobrevida do que pacientes sem insulina.

Sulfonilureias

A literatura sobre o efeito da sulfonilureia é controversa, evidenciando a necessidade de novas pesquisas que esclareçam a associação dessa droga com o desenvolvimento do câncer (VALENT, 2015).

No estudo de Valent (2015), o uso de sulfonilureias esteve significativamente associado à redução do risco de câncer de pâncreas. De forma controversa, o estudo de Kautzky-Willer, Thurner, Klimek (2017) observou risco aumentado para câncer de pâncreas para sulfonilureias, assim como o estudo de coorte de base populacional, realizado na Coreia do Sul, por Lee *et al.* (2018), que também associou a exposição a sulfonilureias ao risco aumentado de câncer de pâncreas.

O possível mecanismo de ação através do qual as sulfonilureias podem promover a carcinogênese é através do aumento da atividade do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), o que causa estimulação anormal de cascatas de sinalização e aumenta a proliferação celular dependente do fator de crescimento, afetando o metabolismo celular (LEE *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura avaliou a associação entre a diabetes mellitus tipo 2 e o câncer de pâncreas. Os mecanismos fisiopatológicos que envolvem essa relação ainda não são consenso, mas já existem hipóteses que tentam explicar melhor essa associação que envolve resistência insulínica e fatores inflamatórios.

Outro fator avaliado foi se o tempo de DMT2 influencia no surgimento do câncer de pâncreas. Ainda não há uma uniformidade quanto a esse panorama. Em alguns estudos, a diabetes de longa duração impactou, de modo mais expressivo, na associação. Enquanto em outras pesquisas a diabetes de início recente seria mais relevante.

Outrossim, uma hipótese bastante pertinente ao estudo é a proposição da associação entre medicamentos antidiabéticos e câncer de pâncreas, apesar das conclusões dos discrepantes estudos mostrarem controvérsias. Para sustentar a análise, drogas como a metformina são associadas a efeitos antitumorais. Em contraposição, as incretinas apesar de alguns benefícios expostos ao longo da revisão, demonstram potenciais efeitos deletérios no pâncreas. Em paralelo, a insulina e drogas como as sulfonilureias estão associadas ao risco aumentado de câncer, apesar do segundo grupo apresentar extensas controvérsias nos estudos.

Com isso, observa-se que ainda há muito o que se esclarecer quanto ao tema. Sob essas perspectivas, nota-se a necessidade de estudos complementares que desenvolvam a relação fisiopatológica e cronológica entre a DMT2 e o carcinoma pancreático, assim como vias que esclareçam as relações entre os medicamentos antidiabéticos e o câncer de pâncreas.

REFERÊNCIAS

- AMIN, S. *et al.* Metformin improves survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and pre-existing diabetes: a propensity score analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 111, n. 9, p. 1350-1357, 2016.
- ANDERSEN, D. K. *et al.* Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. **Diabetes**, v. 66, n. 5, p. 1103-1110, 2017.
- ANTWI, S. O. *et al.* Pancreatic cancer: associations of inflammatory potential of diet, cigarette smoking and long-standing diabetes. **Carcinogenesis**, v. 37, n. 5, p. 481-490, 2016.
- AZOULAY, L. *et al.* Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. **BMJ**, v. 352, p. i581, 2016.
- BEN, Q. *et al.* Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. **European Journal of Cancer**, v. 47, n. 13, p. 1928-1937, 2011.
- BUSE, J. B. *et al.* Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS study. **Diabetes Care**, v. 40, n. 2, p. 164-170, 2017.
- CARRERAS-TORRES, R. *et al.* The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a mendelian randomization study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 9, p. 2-9, 2017.

CIFARELLI, V. *et al.* Metformin and rapamycin reduce pancreatic cancer growth in obese prediabetic mice by distinct microRNA-regulated mechanisms. **Diabetes**, v. 64, n. 5, p. 1632-1642, 2015.

DAI, X. *et al.* Altered profile of serum microRNAs in pancreatic cancer-associated new-onset diabetes mellitus. **Journal of Diabetes**, v. 8, n. 3, p. 422-433, 2016.

DONG, X. *et al.* Predictive factors for differentiating pancreatic cancer-associated diabetes mellitus from common type 2 diabetes mellitus for the early detection of pancreatic cancer. **Digestion**, v. 98, n. 4, p. 209-216, 2018.

DUGNANI, E. *et al.* Diabetes associated with pancreatic ductal adenocarcinoma is just diabetes: Results of a prospective observational study in surgical patients. **Pancreatology**, v. 16, n. 5, p. 844-852, 2016.

FROUWS, M. A. *et al.* No association between metformin use and survival in patients with pancreatic cancer: an observational cohort study. **Medicine**, v. 96, n. 10, e6229, 2017.

GU, Y. *et al.* Incidence and mortality risks of cancer in patients with type 2 diabetes: A retrospective study in Shanghai, China. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 6, p. 559, 2016.

HE, X.; SHI, L.; WU, J. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. **Current Medical Research and Opinion**, v. 34, n. 6, p. 1089-1098, 2018.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**, 9. ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, p. 34, 2019.

JANG, W. I. *et al.* Association between metformin use and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and localized resectable pancreatic cancer: a nationwide population-based study in Korea. **Oncotarget**, v. 8, n. 6, p. 9587-9596, 2017.

KAUTZKY-WILLER, A.; THURNER, S.; KLIMEK, P. Use of statins offsets insulin-related cancer risk. **Journal of Internal Medicine**, v. 281, n. 2, p. 206-216, 2017.

KNAPEN, L. M. *et al.* Use of incretin agents and risk of pancreatic cancer: a population-based cohort study. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 18, n. 3, p. 258-265, 2016.

KOO, D. H.; HAN, K. D.; PARK, C. Y. The incremental risk of pancreatic cancer according to fasting glucose levels: nationwide population-based cohort study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 104, n. 10, p. 4594-4599, 2019.

LEE, D. Y. *et al.* The influence of diabetes and antidiabetic medications on the risk of pancreatic cancer: a nationwide population-based study in Korea. **Scientific Reports**, v. 8, n. 9719, p. 1-8, 2018.

LEE, S. H. *et al.* Can metformin change the prognosis of pancreatic cancer? Retrospective study for pancreatic cancer patients with pre-existing diabetes mellitus type 2. **Digestive and Liver Disease**, v. 48, n. 4, p. 435-440, 2016.

LIN, C. M. *et al.* Association between gastroenterological malignancy and diabetes mellitus and anti-diabetic therapy: A nationwide, population-based cohort study. **PLoS One**, v. 10, n. 5, p. 1-11, 2015.

LU, Y. *et al.* New-onset type 2 diabetes, elevated HbA1c, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. **British Journal of Cancer**, v. 113, n. 11, p. 1607-14, 2015.

MUELLER, A. M. *et al.* Weight change and blood glucose concentration as markers for pancreatic cancer in subjects with new-onset diabetes mellitus: A matched case-control study. **Pancreatology**, v. 19, n. 4, p. 578-586, 2019.

RISCH, H. A. *et al.* Aspirin use and reduced risk of pancreatic cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 1, p. 68-74, 2017.

ŠKRHA, J. *et al.* Lower plasma levels of glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucoregulation and weight loss. **Pancreatology**, v. 17, n. 1, p. 89-94, 2017.

SONG, R. Mechanism of metformin: A tale of two sites. **Diabetes Care**, v. 39, n. 2, p.187-189, 2016.

STERN, J. H. *et al.* Fasting and glucose-stimulated changes in plasma glucagon in pancreatic cancer: Potential biomarkers for detection? **Pancreas**, v. 48, n. 1, p. e1-e3, 2019.

TAN, J. *et al.* Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. **Oncology Letters**, v. 13, n. 3, p. 1247-1255, 2017.

TSENG, C. M. *et al.* Incretin-based pharmacotherapy and risk of adverse pancreatic events in the ethnic Chinese with diabetes mellitus: A population-based study in Taiwan. **Pancreatology**, v. 17, n. 1, p. 76-82, 2017.

TSENG, C. Sitagliptin and pancreatic cancer risk in patients with type 2 diabetes. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 46, n. 1, p. 70-79, 2016.

VALENT, F. Diabetes mellitus and cancer of the digestive organs: An Italian population-based cohort study. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 29, n. 8, p. 1056-1061, 2015.

WOJCIECHOWSKA, J. Diabetes and cancer: A review of current knowledge. **Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes**, v. 123, n. 5, p. 263-275, 2016.