

A relação entre o Diabetes Mellitus e o câncer de pâncreas: uma revisão bibliográfica da literatura

The relationship between Diabetes Mellitus and pancreatic cancer: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n2-252

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

José Henrique Nascimento Luz

Discente do curso de Medicina das Faculdades de Saúde Santo Agostinho – FASA

Endereço: Rua Manoel Pedro da Silva, Candeias – Vitória da Conquista, Bahia

CEP: 45028-055

E-mail: hnluzmed@gmail.com

Gustavo Luz de Andrade

Discente do curso de medicina pela Universidade Cidade de São Paulo – UNICID

Endereço: Rua Lagoa Branca, Jardim Umarizal - São Paulo, São Paulo, CEP: 05755-150

E-mail: luz.gustavoandradd@gmail.com

Mariana Marques Sepulveda

Discente do curso de medicina pela Universidade Cidade de São Paulo

Endereço: Água Fria – São Paulo, São Paulo, CEP: 02407-000

E-mail: marianamarquess@gmail.com

Lucas dos Santos Lima

Discente do curso de medicina pela Universidade Cidade de São Paulo

Endereço: Pinheiros – São Paulo, São Paulo, CEP: 05424-000

E-mail: lucasds.lima@hotmail.com

Caio César Bianchim Borsato

Discente do curso de medicina pela Universidade Cidade de São Paulo

Endereço: Rua Paes Leme, Pinheiros – São Paulo, São Paulo, CEP: 05424-150

E-mail: ccesarbianchim@gmail.com

Gabriela Muro Medeiros

Discente do curso de medicina pela Universidade Cidade de São Paulo

Endereço: Avenida Parkinson, Alphaville – Barueri, São Paulo, CEP: 06465-136

E-mail: gabimedeiros05@gmail.com

Ester Gobira Costa

Discente do curso de medicina na Faculdade - UniFG

Endereço: Vomitamel - Guanambi, Bahia, CEP:46430-000

E-mail: estergobira06@hotmail.com

Victor Uelcio Cangussu de Assis

Discente do curso de medicina na Faculdade - UniFG
Endereço: Avenida Barão do Rio Branco, Centro - Guanambi, Bahia, CEP: 46430-000
E-mail: cangussuvictor@yahoo.com.br

Victoria Bárbara Oliveira Veiga

Discente do curso de medicina da Universidade Salvador – UNIFACS
Endereço: Alameda Gênova, Pituba - Salvador, Bahia, CEP: 41830-470
E-mail: victoriabarbara_veiga@hotmail.com

Patrick Santos Azevedo

Discente do curso de medicina na Faculdade Guanambi – UniFG
Endereço: Centro - Livramento de Nossa Senhora, Bahia, CEP:46140-000
E-mail: patrickazevedo2011@hotmail.com

Murillo Cursino de Castro Silva

Discente do curso de medicina na Faculdade Guanambi – UniFG
Endereço: Avenida Castelo Branco, Aeroporto Velho - Guanambi, Bahia, CEP:46430-000
E-mail: murillo.cursino@gmail.com

Diêgo Andrade de Oliveira

Mestre em Biologia e Biotecnologia de Microrganismos pela Universidade Estadual de Santa Cruz – UESC
Endereço: Primavera – Vitória da Conquista, Bahia, CEP: 45012-242
E-mail: diego.oliveira@vic.fasa.edu.br

RESUMO

Introdução: Devido a grande prevalência do Diabetes Mellitus e a alta letalidade do câncer de pâncreas, a confluência acerca dos fatores de risco compartilhados entre essas doenças estimula a necessidade de avaliar a possível interação relacionadas a tais entidades patológicas. Objetivo: Entender a relação entre o Diabetes Mellitus e o Câncer de Pâncreas. Métodos: Revisão Bibliográfica de Literatura. Foram utilizados o PUBMED, LILACS, SCIELO, BVS, MEDLINE para a busca dos periódicos selecionados nos últimos 11 anos. Discussão: A hiperinsulinemia, níveis elevados de glicose no sangue e intolerância a glicose são incrementos para mutações celulares deletérias que influencia no surgimento do câncer de pâncreas. Além disso, o diabetes de longa data aumenta em até 2 vezes o risco de desenvolver a neoplasia pancreática e os fatores de risco partilhados, como tabagismo, sobrepeso e obesidade estreitam as relações entre essas doenças. Conclusão: É sabido que, o receptor ativado por proliferador de peroxissoma está na encruzilhada do diabetes e câncer de pâncreas. Os autores concordam que, a metformina, medicação antidiabética, apresenta-se como um potencial fármaco antineoplásico, podendo ser um aliado ao tratamento da carcinogênese pancreática. Entretanto, novos estudos são necessários para esclarecer a relação que conectam essas comorbidades.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus, câncer de pâncreas, intolerância a glicose.

ABSTRACT

Introduction: Due to the high prevalence of Diabetes Mellitus and the high lethality of pancreatic cancer, the confluence of risk factors shared between these diseases stimulates the need to evaluate the possible interaction related to such pathological entities. Objective: To understand the relationship between Diabetes Mellitus and Pancreas Cancer. Methods:

Literature Review. PUBMED, LILACS, SCIELO, VHL, MEDLINE were used to search for selected journals in the last 11 years. Discussion: Hyperinsulinemia, high blood glucose levels and glucose intolerance are increments for deleterious cell mutations that influence the emergence of pancreatic cancer. In addition, long-term diabetes increases the risk of developing pancreatic neoplasia by up to 2 times and shared risk factors, such as smoking, overweight and obesity, strengthen the relationship between these diseases. Conclusion: It is known that the peroxisome proliferator-activated receptor is at the crossroads of diabetes and pancreatic cancer. The authors agree that metformin, an antidiabetic medication, presents itself as a potential antineoplastic drug, and may be an ally in the treatment of pancreatic carcinogenesis. However, further studies are needed to clarify the relationship between these comorbidities.

Keywords: Diabetes Mellitus, pancreatic cancer, glucose intolerance.

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNTs) são reconhecidas como um problema de saúde pública que impactam de forma significativa a qualidade de vida da população. Dentre as principais doenças, as alterações do aparelho cardiovascular, do aparelho respiratório, o Diabetes Mellitus (DM) e as neoplasias são patologias dominantes desse grupo (DUNCAN et al., 2012).

O DM constitui-se como uma das principais DCNT, resultando em uma mortalidade de 1,5-5,1 milhões de mortes nos anos de 2012 e 2013 com uma perspectiva de 592 milhões de mortes até o ano de 2035. No Brasil, o DM representa um desafio para a saúde pública pois, de acordo com as estimativas recentes, 11,9 milhões de pessoas entre 20 e 79 anos de idade foram diagnosticadas com esse distúrbio metabólico (TAO; SHI; ZHAO, 2021).

O desenvolvimento do DM depende de fatores genéticos, ambientais e metabólicos que se correlacionam para o surgimento da doença. A hereditariedade, idade, obesidade e sedentarismo são os principais fatores de risco. Soma-se a isso, a população com baixa renda e os maus hábitos de vida, como o tabagismo, etilismo e o sedentarismo (WU et al., 2014).

Nessa perspectiva, o DM torna-se um importante fator de risco para o advento de doenças cardiovasculares, insuficiência renal, cegueira e amputações, causando limitações, prejuízos na autonomia e na independência. Outro fator de grande relevância é a oneração dos serviços de saúde relacionado com as despesas para o tratamento das complicações em longo prazo e prognóstico ruim relacionados aos portadores do DM com baixa adesão terapêutica. (UUSITUPA et al., 2019).

Outrossim, o DM é ainda um fator predisponente para a origem de doenças paraneoplásicas, como por exemplo o adenocarcinoma pancreático. Por conseguinte, embora as causas do Câncer de Pâncreas (CP) sejam ainda pouco esclarecidas, alguns fatores

influenciáveis foram identificados como, tabagismo, história familiar e genética, fatores dietéticos, álcool e sedentarismo. Dessa forma, é perceptível que, diversas condições que são consideradas como causas para o desenvolvimento do DM, são também atribuíveis ao desenvolvimento do CP (ILIC, M; ILIC, I, 2016).

Assim sendo, é válido evidenciar que, o CP é uma neoplasia com alta letalidade e baixo potencial de cura. Além disso, em face à grande potencial de malignidade, o câncer de pâncreas causa mais de 331.000 mortes por ano, resultando na sétima causa de morte por câncer entre homens e mulheres. Outra questão pertinente é que, a taxa de sobrevivência geral em cinco anos é de 6% e sua maior prevalência advém dos países desenvolvidos onde os maus hábitos de vida se relacionam como forte fator de influência prejudicial à saúde (ILIC, M; ILIC, I, 2016).

Desta maneira, evidenciado os fatores que repercutem em ambas as entidades patológicas, existe uma relação complexa, multidirecional e obscura entre o DM e o CP, visto que, a associação a cerca dessas doenças tem a sua gênese nas condições de risco compartilhadas. Além de tudo, existem fatores paraneoplásico ocasionados pelo adenocarcinoma pancreático ou até mesmo por circunstâncias de hiperinsulinemia de compensação em indivíduos portadores ou propensos a um distúrbio metabólico. Desse modo, este artigo tem como o objetivo compreender a relação entre o diabetes mellitus e o câncer de pâncreas (PIZZATO et al., 2019).

2 MÉTODOS

Este artigo trata-se de uma pesquisa ampla da Revisão Bibliográfica da Literatura, que visa compreender os aspectos que relacionam a fisiopatologia compartilhada entre o Diabetes Mellitus e o Câncer de Pâncreas. Serão utilizadas as bases de dados US National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Brasil Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS).

Para isso, foi estabelecido um tempo de recorte de 10 anos (2011-2021) e determinado o critério de pesquisa com a utilização do operador booleano AND. Além disso, as palavras chaves utilizadas e pesquisadas nos Descritores em Saúde (DeCS) foram: diabetes mellitus, câncer de pâncreas, intolerância a glicose. Por fim, foram utilizados artigos da língua portuguesa e inglesa, originais e com a metodologia esclarecida.

3 DISCUSSÃO

Em níveis globais, o número de pessoas diabéticas quadruplicou nas últimas três décadas. Cerca de 1 a cada 11 indivíduos adultos no mundo é portador desse distúrbio metabólico. Perante a prevalência excessiva da DM, uma dieta pouco saudável e o sedentarismo estão em consonância com a obesidade. Além disso, compactuando com a origem multifatorial do DM, a predisposição genética e displasias celulares são fatores cruciais para a gênese das alterações endócrinas (ZHENG; H. LEY; B. HU, 2018).

As circunstâncias endócrino metabólicas podem ser potencializadas pelos fatores de risco. Isso ocorre em decorrência da disfunção no eixo de feedback que relaciona a ação de produção e secreção de insulina, resultando em sensibilidade tecidual prejudicada. Por conseguinte, a resistência a insulina e a secreção disfuncional das células beta das ilhotas pancreáticas resultam em níveis alterados de glicose no sangue (ZHENG; H. LEY; B. HU, 2018).

No que se refere ao potencial carcinogênico, a hiperglicemia está diretamente ligada à potencialização do metabolismo das células cancerosas. As neoplasias demandam uma alta ingestão de glicose, principalmente porque a energia captada das células cancerosas é provida por um processo anaeróbico nomeado de “efeito de Warburg”. Além disso, a hiperglicemia possibilita o efeito promotor de tumor devido ação proliferativa, antiapoptótica e metastática (WOJCIECHOWSKA et al., 2016).

A proliferação celular descontrolada se potencializa em virtude da glicemia elevada. Isso ocorre porque, em um contexto neoplásico, há uma maior disponibilidade de receptores glicose (GLUT-1, GLUT-3) e receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR) alfa e gama. Além disso, a expressão acentuada da proteína quinase C e elevação do fator de crescimento epitelial (EGF) são fatores preponderantes para o aparecimento do câncer. Em contrapartida, hiperglicemia, hiperinsulinemia, e a inflamação crônica constituem ligações biológicas que se correlacionam com o DM e a carcinogênese (WOJCIECHOWSKA et al., 2016).

Os fatores de risco para o CP são divididos entre fatores de risco não modificáveis e modificáveis. Os potencializadores não modificáveis englobam os de base genética, como a síndrome de Peutz-Jegher, síndromes hereditárias de neoplasias mamárias e ovarianas, síndrome de Lynch, entre outros. Os fatores não modificáveis, estão mais relacionados aos hábitos de vida, sendo o tabagismo um risco substancial 4 vezes maior do que entre os não fumantes. A análise em relação dose-resposta obtida pelo uso de álcool demonstra um risco de

1,22-1,36 vezes maior. Já a pancreatite crônica, obesidade e sobrepeso se relacionam a uma menor taxa de sobrevivência (KHADKA et al., 2018).

A hiperinsulinemia e a resistência à insulina são fatores de risco para mutações celulares inapropriadas. O efeito direto dessas disfunções metabólicas no desfecho tumoral é explicado, em parte, pela superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) que danificam o DNA e contribuem para carcinogênese. Somado a isso, a inflamação sistêmica crônica, observada em indivíduos com adiposidade e resistência à insulina, estabelece um ambiente favorável para a origem de neoplasias. Dessa maneira, as transformações ocasionadas, principalmente pelo diabetes mellitus tipo 2, desencadeiam lesões em diversos órgãos, entre eles, o pâncreas (BIADGO; ABEBE, 2016).

Hart et al (2016), afirmam que, o DM também pode se manifestar por consequência de outras patologias, incluindo as doenças do pâncreas exócrino. O DM de origem exócrina é denominado como diabetes tipo 3c e as causas mais habitualmente associadas são pancreatite crônica, Adenocarcinoma Ductal Pancreático (PDAC), cirurgia pancreática, fibrose cística e hemocromatose. Outro ponto relevante, é que a concomitância entre o diabetes mellitus e a pancreatite crônica aumentam o risco de desenvolver adenocarcinoma ductal pancreático em uma taxa de 33,5 (A HART et al., 2016)

A prevalência mundial do diabetes tipo 3c é pouco esclarecida, mas são apresentadas duas hipóteses que geram uma possível estimativa. A primeira abordagem é empregada a quantidade de indivíduos com DM e doenças pancreáticas, chegando em até 80% dos casos. A segunda perspectiva é a prevalência de DM em PDAC, atingindo cerca de 50% dos casos. Essas estimativas chegariam a 150.000 dos casos de diabetes tipo 3c nos Estados Unidos com base em 22 milhões de casos de DM em 2014 (A HART et al., 2016)

O câncer de pâncreas faz parte da pequena parcela de doenças malignas associadas a um prognóstico sombrio. A sua incidência em constante crescimento, o coloca como uma das principais neoplasias que causam morte em todo o mundo. Não obstante, o DM tipo 2, que tem uma relação multifacetada com o CP, é um dos responsáveis pelo aumento da sua incidência (ROY et al., 2021).

Existe uma conexão complexa e multidirecional entre o câncer de pâncreas e o DM tipo 2. Entretanto, estudos epidemiológicos têm evidenciado a relação tempo-risco, em que a ameaça de câncer de pâncreas aumenta 1,5 a 2 vezes em pacientes com diabetes de longa data. Outrossim, os fatores de risco compartilhados entre as patologias, como sobrepeso e obesidade aumentam de modo expressivo a interação entre essas doenças. Em contrapartida, o diabetes de

início recente está mais relacionado com o surgimento precoce do tumor (PIZZATO et al., 2019).

Nessa perspectiva, Pizzato et al (2019) discutiram que, o diabetes de início recente pode estar associado com o desenvolvimento de tumores precocemente, devido as altas concentrações glicêmicas no sangue e resistência à insulina nos tecidos do organismo. Os autores afirmam ainda que, pacientes obesos com hiperinsulinemia que são candidatos a cirurgia bariátrica são beneficiados com uma redução em torno de 50% no risco do aparecimento de neoplasias pancreáticas quando comparados com indivíduos em IMC semelhante e não candidatos ao procedimento cirúrgico (PIZZATO et al., 2019).

A relação entre o diabetes e o câncer de pâncreas ainda é pouco esclarecida, mas Shahid et al (2021), afirmam que o DM é um risco relativo independente para o desenvolvimento do CP. No entanto, a associação dessas patologias sugere que o diagnóstico recente de DM pode se apresentar como um sinal precoce da neoplasia pancreática, sendo a resistência a insulina desencadeada pelo CP, um fator sugestivo do desenvolvimento da doença (K. SHAHID et al., 2021).

Os principais tipos de câncer de pâncreas são os adenocarcinomas pancreáticos que, representam 85% dos casos e, os tumores endócrinos pancreáticos responsáveis por 5% de todos os casos. O PDAC é o tipo de CP mais comum e, existem evidências consistentes de risco de surgimento de PDAC em indivíduos com DM de início recente. Além do mais, o risco torna-se cumulativo conforme a sustentação dos altos níveis de glicemia e o aumento da resistência à insulina até parâmetros de indivíduos pré-diabéticos e diabéticos (ROY et al., 2021).

Levando em consideração indivíduos diabéticos ou não, a neoplasia pancreática mais corriqueira é o PDAC, encontrados, geralmente, na cabeça do pâncreas. Todavia, quando se considera a distribuição dos sítios tumorais, nos indivíduos com DM, a apresentação do PDAC se encontra, em sua maioria, no corpo e cauda do pâncreas (DEHAYEM et al., 2011).

As doenças sistêmicas, como o DM, estão interligadas a fatores de risco, comorbidades e condições genéticas preexistentes. Assim, as condições genéticas relacionadas ao PDAC incluem também o PPAR alfa que está implicado na diferenciação, inflamação e regulação do metabolismo, além de influenciar a produção e secreção de insulina. O PPAR situa-se na encruzilhada do DM, obesidade, PDAC e, embora seja utilizado no tratamento de diabetes e patologias que cursam com estresse oxidativo, está sendo avaliado na terapêutica do PDAC (POLVANI et al., 2016).

Embora exista uma relação causal entre as duas patologias, os sintomas dos indivíduos portadores de CP com ou sem o diabetes mellitus são semelhantes. As manifestações clínicas

que precedem o CP são a síndrome colestática, dor e desconforto abdominal, emagrecimento em curto período de tempo, hemorragia do trato intestinal e controle inadequado da glicemia. Entretanto, as características morfológicas do tumor se expressam de maneira diferente de acordo a morbidade de cada paciente (DEHAYEM et al., 2011).

Kleff et al (2016) discutiram que, o câncer de pâncreas é uma das neoplasias mais letais em todo mundo e o seu prognóstico ruim se relaciona ao seu diagnóstico tardio. Além disso, o diabetes mellitus quando associado ao CP, evidencia uma progressão dos níveis tumorais e redução da sobrevida após intervenção cirúrgica e terapia adjuvante. Outro fator relevante é que, a quimioterapia adjuvante, quando aplicada em paciente oncogênicos pancreáticos, sejam estes portadores de DM ou não, aponta para um potencial de sobrevida reduzido e maior risco de mortalidade (KLEFF et al., 2016).

Em contrapartida, Choi et al (2015) relataram que, a abordagem terapêutica em pacientes diabéticos portadores de carcinoma pancreático submetidos a terapia adjuvante pressupõe um prognóstico menos sombrio. A metformina, uma biguanida oral utilizada na terapia do DM, apresenta mecanismos biológicos redutores da glicose e potencial fármaco antineoplásico. A ação dessa droga possui vias independentes que vão desde a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), aumento da proteína p27 e parada do ciclo celular até eliminação e o bloqueio direto das espécies reativas de oxigênio (CHOI et al., 2015).

Duan et al (2021), afirmam que, a terapia com a insulina pode aumentar o risco de CP. As análises indicaram que a insulino terapia a curto prazo (<5 anos) foi associada a um risco maior de CP, enquanto que o uso de insulina a longo prazo (≥ 15 anos) não foi relacionado. Por outro lado, o uso de antidiabéticos orais a longo prazo (≥ 15 anos), como a metformina, utilizada na terapia do DM tipo 2 pode atuar na prevenção das lesões com potencial de malignidade (DUAN et al., 2021).

Outro fator que sustenta a relação entre o CP e o DM é o desfecho cirúrgico no que se refere a terapêutica invasiva. O DM apresenta uma melhora significativa frente a ressecção pancreática, o que sugere uma relação bidirecional tanto de causa quanto de consequência entre esse distúrbio metabólico e o câncer de pâncreas. Mas, é válido salientar que, a intervenção cirúrgica não demonstra impacto significativo na sobrevida geral e, a mortalidade pós-operatória é maior em indivíduos portadores do diabetes mellitus (KHADKA et al., 2018).

Apesar de desafiante, nas últimas décadas a terapia oncológica evoluiu de maneira considerável com o advento da imunoterapia, terapia direcionada e a medicina de precisão, tornando o tratamento mais tolerável, resolutivo e menos tóxico. Ademais, um dos desafios para a aplicação da terapia direcionada é a sobreposição de alvos pelas vias de sinalização das células

oncológicas e normais, aumentando os efeitos adversos, além de proporcionar hiperglicemia e até resistência a insulina (IDRIS SHARIFF et al., 2019).

Outro ponto relevante, são os inibidores do checkpoint imunológico (ICPI), utilizados na terapia do câncer que podem reduzir a secreção de insulina. Os ICPI possuem três classes: anticorpo antígeno de linfócito T citotóxico, inibidores de morte celular programada-1 e morte celular programadas inibidoras de ligante-1. Eles atuam por meio do sistema imune para atingir e erradicar as células cancerosas. No entanto, podem ocasionar efeitos indesejados, como as endocrinopatias, dentre elas, a DM 1, também relatada como diabetes autoimune (IDRIS SHARIFF et al., 2019).

No que se refere a qualidade de vida a longo prazo dos pacientes submetidos a ressecção pancreática, a alta mortalidade do CP dificulta a compreensão dessa experiência. Mas, é sabido que o DM afeta o bem estar físico, psicológico e social do paciente, logo o diabetes pancreatogênico em pacientes jovens e com lesões malignas estão mais propensos a alterações dramáticas na vida diária. Além disso, a deficiência do hormônio pancreático leva a alterações metabólicas e propicia uma maior sensibilidade periférica à insulina, tendo como consequência episódios de hiperglicemia, hospitalizações frequentes e até morte (SHAW et al., 2021).

As repercussões nutricionais nos indivíduos submetidos a excisão pancreática também impactam de forma significativa. Nesse contexto, os pacientes apresentam risco aumentado de desenvolver comorbidades nutricionais, como carência de vitamina B12 e outras vitaminas lipossolúveis como A e E, além de minerais como ferro e magnésio. Pode haver ainda disfunções gastrointestinais resultando em má absorção dos nutrientes e também a ocorrência de doença hepática gordurosa não alcoólica devido a má absorção de aminoácidos e nutrientes lipossolúveis resultando em um acúmulo de triglicérides (QB PETZEL; HOFFMAN, 2017).

4 CONCLUSÃO

O Diabetes Mellitus e o Câncer de Pâncreas são considerados problemas de saúde pública, devido a alta prevalência desse distúrbio metabólico e, também a alta mortalidade associada a neoplasia pancreática. Apesar da necessidade de novos estudos para entender a interação entre essas patologias, os fatores de risco compartilhados, como sobrepeso e obesidade são condições que aumentam a chance do aparecimento do DM. Por consequência, a hiperinsulinemia e resistência a insulina sendo condições básicas para a gênese da disfunção endócrina, potencializam o risco para o surgimento do CP.

A relação tempo-risco também é um importante fator que sustenta a associação entre o DM e o CP, sendo o DM de longa data um agravante para o desenvolvimento do CP. O PDAC é o tipo

de neoplasia pancreática mais comum relacionado a indivíduos com DM e, a relação entre essas doenças está ligada a um pior prognóstico e menor taxa de sobrevida. Os autores concordam que, a imunoterapia e a metformina são opções terapêuticas promissoras aliadas a um melhor prognóstico do câncer. A alta mortalidade e, pesquisas ainda pouco conclusivas, dificultam a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos que associam as neoplasias pancreáticas com os distúrbios endócrinos metabólicos de resistência insulínica.

REFERÊNCIAS

- BIADGO, Belete; ABEBE, Molla. Diabetes Mellitus tipo 2 e sua associação com o risco de carcinogênese pancreática: uma revisão. **Korean J Gastroenterol**, [S. l.], v. 67, n. 4, p. 166-177, 2016.
- CHOI, Younak *et al.* O Impacto do Tratamento para Diabetes Mellitus e Metformina na Sobrevivência de Pacientes com Câncer Avançado de Pâncreas Submetidos à Quimioterapia. **Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 48, n. 1, p. 171-179, 2015.
- DEHAYEM, YM *et al.* Impacto do diabetes mellitus na apresentação clínica e prognóstico do câncer de pâncreas. **Ann Endocrinol (Paris)**, [S. l.], v. 72, n. 1, p. 24-29, 2011.
- DUAN, Xiaoye *et al.* Diabetes Mellitus tipo 2 se cruza com o diagnóstico e desenvolvimento do câncer de pâncreas. **Frontal Oncol**, [S. l.], v. 11, ed. 730038, p. 1-9, 2021.
- DUNCAN, Bruce Bartholow *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Rev. Saúde Pública**, [S. l.], v. 46, n. 1, p. 126-134, 2012.
- IDRIS SHARIFF, Afreen *et al.* Novas terapias contra o câncer e sua associação com o diabetes. **J Mol Endocrinol**, [S. l.], v. 62, n. 2, p. 187-199, 2019.
- ILIC, Milena; ILIC, Irena. Epidemiologia do câncer pancreático. **World J Gastroenterol**, [S. l.], v. 22, n. 44, p. 9694-9705, 2016.
- K. SHAHID, Rabia *et al.* Diabetes and Cancer: Risk, Challenges, Management and Outcomes. **Cancers**, [S. l.], v. 13, ed. 22, p. 1-21, 2021.
- KHADKA, Ramesh *et al.* Fator de risco, diagnóstico precoce e sobrevida global no resultado da associação entre câncer de pâncreas e diabetes mellitus: Mudanças e avanços, uma revisão. **International Journal of Surgery**, [S. l.], v. 52, p. 342-346, 2018.
- KLEFF, Jorg *et al.* O impacto do diabetes mellitus na sobrevida após ressecção e quimioterapia adjuvante para câncer de pâncreas. **Br J Cancer**, [S. l.], v. 115, n. 7, p. 887-894, 2016.
- PIZZATO, Margherita *et al.* Explorando a ligação entre diabetes e câncer pancreático. **Expert Rev Anticancer Ther.**, [S. l.], v. 19, n. 8, p. 681-687, 2019.
- POLVANI, Simone *et al.* Receptores ativados pelo proliferador de peroxissoma na encruzilhada da obesidade, diabetes e câncer pancreático. **World J Gastroenterol**, [S. l.], v. 22, n. 8, p. 2441-2459, 2016.
- QB PETZEL, Maria; HOFFMAN, Leah. Implicações Nutricionais para Sobreviventes de Longo Prazo de Cirurgia de Câncer de Pâncreas. **Prática Nutr Clin**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 588-598, 2017
- ROY, Ayan *et al.* Diabetes e câncer de pâncreas: explorando o tráfego de mão dupla. **World J Gastroenterol**, [S. l.], v. 27, n. 30, p. 4939-4962, 2021.

SHAW, Kaitlin *et al.* Qualidade de vida a longo prazo em pacientes pancreatectomia com diabetes mellitus. **Pancreatologia**, [S. l.], v. 21, n. 3, p. 501-508, 2021

TAO, Ziqi; SHI, Aimin; ZHAO, Jing. Perspectivas epidemiológicas do diabetes. **Bioquímica e Biofísica Celular**, [S. l.], v. 73, n. 1, p. 181-185, 2021.

UUSITUPA, Matti *et al.* Prevenção do diabetes tipo 2 por mudanças no estilo de vida: uma revisão sistemática e meta-análise. **Terapia Nutricional para Diabetes Mellitus**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1-22, 2019.

WOJCIECHOWSKA, J. *et al.* Diabetes e câncer: uma revisão do conhecimento atual. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, [S. l.], v. 124, n. 5, p. 263-275, 2016.

WU, Yanling *et al.* Fatores de risco que contribuem para o diabetes tipo 2 e avanços recentes no tratamento e prevenção. **Int J Med Sci**, [S. l.], v. 11, n. 11, p. 1185-1200, 2014.

ZHENG, Yan; H. LEY, Sylvia; B. HU, Frank. Etiologia global e epidemiologia do diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações. **Nat Rev Endocrinol.**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 88-98, 2018.