

Diabete mellito e cancro del pancreas

Olga Lamacchia, Stefania Fariello, Mauro Cignarelli

Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Il diabete mellito (DM) è notoriamente associato a un aumento del rischio di morbidità e mortalità. Rappresenta infatti l'ottava causa di morte nei paesi occidentali, al pari quasi del carcinoma del colon e della mammella responsabili rispettivamente della settima e della decima causa (1). Esiste pertanto notevole interesse di ricerca sia in campo oncologico sia in campo endocrinologico sulla associazione tra diabete e cancro.

Numerosi studi osservazionali (caso/controllo e/o di coorte) sembrano ormai confermare incontrovertibilmente l'aumento del rischio per alcuni tipi di tumori tra i soggetti affetti da DM, rischio che però appare esprimersi in modo molto eterogeneo non riguardando in verità tutti i tipi di neoplasie.

Le analisi eseguite su sottogruppi e corrette per fattori confondenti quali genere, *body mass index* (BMI), abitudine al fumo e uso di alcool non sono risultate annullare tale rischio. Molto particolare e dibattuto è tra gli altri il ruolo di un ulteriore fattore confondente, rappresentato dal tipo di trattamento della malattia diabetica (di cui si discuterà in seguito).

Diversi studi osservazionali hanno esaminato in particolare la relazione esistente tra diabete e tumori del tratto gastrointestinale (2–5). Differenti metanalisi

documentano un marcato aumento del rischio relativo (RR) di carcinoma del pancreas (CP) compreso tra 1,8 e 2,1 (6–8) e di carcinoma epatico compreso tra 1,8 e 3,6 (9–11). Nella Tabella 1 sono riportati i valori della più recente delle metanalisi CARING (*CANCER Risk and INSULIN analogues*) sui RR conferiti dal DM di sviluppare CP e tumori a carico di altri organi (12).

Reciprocità causale tra carcinoma del pancreas e diabete mellito

Incidenza del carcinoma del pancreas nei pazienti affetti da diabete mellito

I reciproci rapporti di causalità tra CP e DM sono ormai ampiamente documentati anche in altri studi. Li et al. hanno esplorato in tre studi caso-controllo (2192 casi e in 5113 controlli) il rischio di CP nei pazienti diabetici, riscontrando in tali soggetti un aumento del RR di 1,8 (13). Inoltre, uno studio di coorte condotto su 37.926 donne israeliane in età fertile con età compresa tra 28 e 40 anni, ha mostrato un aumento di 7 volte del RR di sviluppo di CP in donne con una storia di DM gestazionale (14). Un dato molto interessante è emerso da una metanalisi di studi di coorte che ha riportato un elevato rischio di sviluppare CP nei pazienti con recente diagnosi di DM (<1 anno), dato che suggerisce un possibile ruolo causale del CP nel determinismo del DM (Figura 1) (15). Pertanto, questi dati preliminari sembrano proporre la patologia diabetica, attraverso meccanismi differenziati, non solo come fattore di rischio del CP, ma anche come precoce manifestazione del tumore (16).

Incidenza di diabete mellito nei pazienti con carcinoma del pancreas

Il DM si presenta con una frequenza del 50% nei pazienti con CP e sovente, tra l'altro, il diabete è di nuova insorgenza (<36 mesi) a indicare pertanto, come già accennato, un possibile ruolo causale del tumore nello sviluppo della iperglicemia. Circa l'80% dei pazienti con

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (<http://sidfad.acced.org>).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line ai quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: <http://sidfad.acced.org>

Tabella 1 Risultati della *pooled* analisi per modello di effetti random di tutti gli studi riportati nella metanalisi CARING per specifica localizzazione del cancro e ordinati per valore di RR

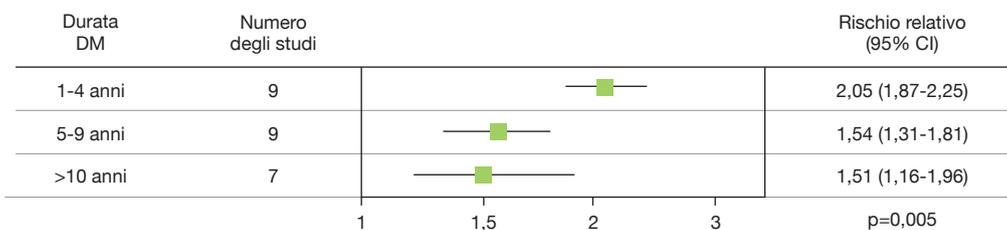
Localizzazione	RR	(95% CI)	N. di popolazioni	Test di eterogeneità
Pancreas	2,21	(1,93–2,54)	65	p <0,001
Fegato	2,13	(1,81–2,50)	61	p <0,001
Endometrio	1,81	(1,63–2,01)	29	p <0,001
Tratto biliare-colecisti*	1,69	(1,41–2,03)	26	p <0,001
Piccolo intestino	1,47	(1,03–2,11)	6	p = 0,005
Linfoma**	1,39	(1,17–1,64)	18	p <0,001
Rene	1,37	(1,18–1,59)	33	p <0,001
Cervice	1,34	(1,10–1,63)	19	p <0,001
Colon	1,29	(1,21–1,36)	41	p <0,001
Colon-retto	1,27	(1,21–1,34)	51	p <0,001
Tiroide	1,27	(1,12–1,43)	21	p = 0,076
Leucemia	1,25	(1,08–1,45)	20	p <0,001
Esofago	1,20	(1,02–1,41)	29	p <0,001
Ovaio	1,20	(1,03–1,40)	21	p <0,001
Sistema nervoso	1,19	(0,97–1,46)	19	p <0,001
Linfoma non-Hodgkin	1,19	(1,05–1,36)	28	p <0,001
Retto	1,17	(1,08–1,27)	37	p <0,001
Qualsiasi sede	1,15	(1,06–1,25)	42	p <0,001
Vescica	1,14	(1,05–1,22)	35	p <0,001
Mammella	1,14	(1,08–1,19)	62	p <0,001
Stomaco	1,13	(1,02–1,24)	37	p <0,001
Mieloma	1,11	(0,92–1,34)	11	p <0,001
Laringe	1,10	(0,84–1,43)	11	p <0,001
Polmone	1,07	(0,97–1,17)	44	p <0,001
Osso	1,00	(0,69–1,45)	7	p = 0,895
Melanoma	1,00	(0,91–1,10)	18	p = 0,002
Pelle***	0,91	(0,83–0,99)	18	p <0,001
Testicolo	0,88	(0,71–1,09)	6	p = 0,924
Prostata	0,85	(0,80–0,91)	27	p <0,001

*N. di popolazioni: riguarda il numero di popolazioni usate nella pooled analisi. RR: rischio relativo, CI: intervallo di confidenza. *Questa categoria comprende rischi di carcinoma del tratto biliare intra ed extra-epatico, della colecisti e di colangiocarcinoma. **Questa categoria comprende linfoma, linfoma di Hodgkin e linfoma non-Hodgkin. ***Alcune stime comprendono sia cancri non-melanoma sia melanoma. Mod. da (12)*

CP manifesta infatti intolleranza ai carboidrati o diabete franco (Figura 2) (17, 18). D'altra parte, la rimozione del CP in pazienti con DM ha mostrato un miglioramento del compenso metabolico, suggerendo pertanto la possibile esistenza di un effetto diabetogeno del CP (19). Il DM comprende notoriamente un gruppo eterogeneo di malattie metaboliche caratterizzate comunque da iperglicemia. Il DMT3c, come suggerito da alcuni Autori (20), è quella particolare forma di DM che si associa a malattie anche benigne del pancreas esocrino, ma specie

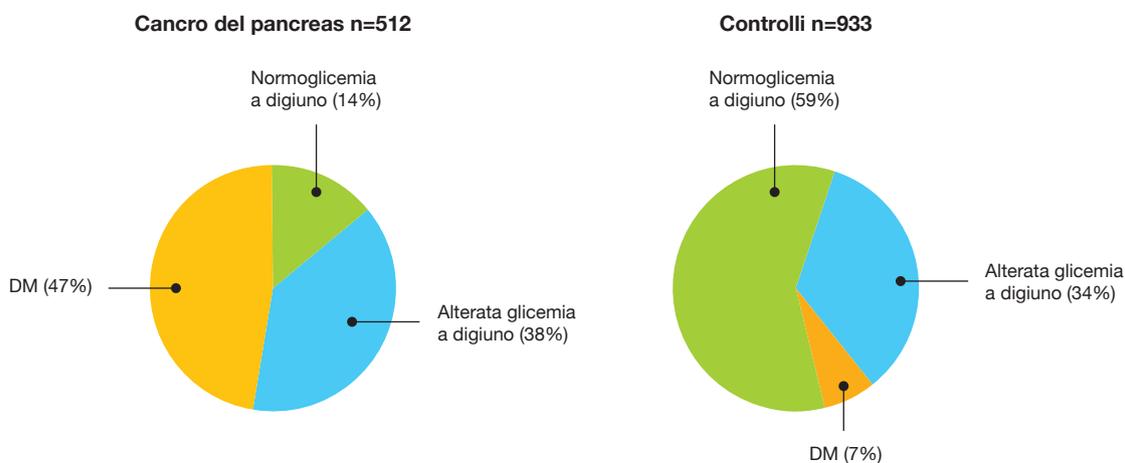
a neoplasie pancreatiche, traumi pancreatici, resezione pancreatica, fibrosi cistica, emocromatosi, agenesia del pancreas ed è caratterizzata da un deficit severo degli ormoni pancreatici (Figura 3). I comuni tipi di DM differiscono notevolmente nelle loro caratteristiche metaboliche e ormonali dal DMT3c (Tabella 2). Il DMT3c è emerso come un sottogruppo importante della popolazione diabetica ed è risultato essere associato al rischio più elevato di CP, particolarmente in pazienti con DMT3c secondario a pancreatiti croniche (23). I pazienti

Figura 1 **Rischio relativo di cancro del pancreas per durata del diabete**



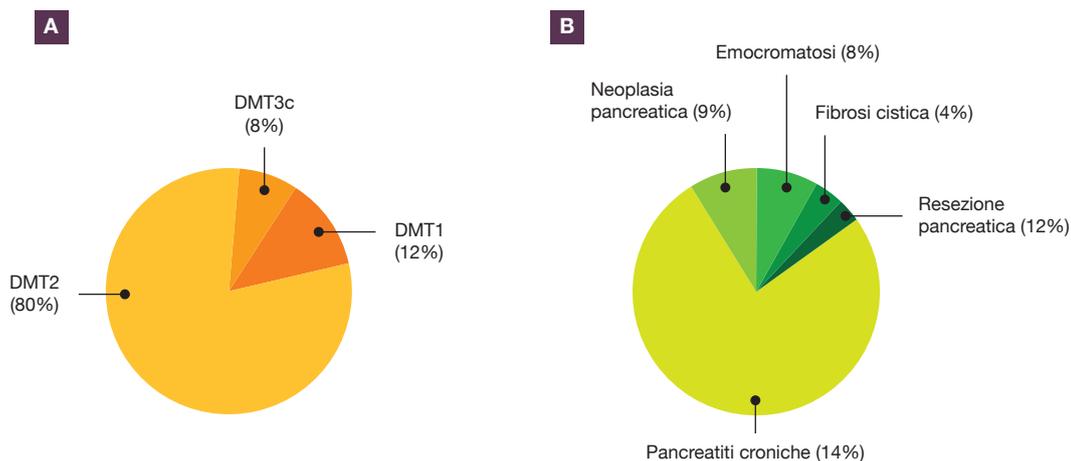
Mod. da (7)

Figura 2 **Distribuzione della glicemia a digiuno nei soggetti controllo e con carcinoma del pancreas**



Mod. da (18)

Figura 3 **Distribuzione del tipo di diabete (A) e cause del tipo 3c (B) basate su studi condotti su 1922 pazienti diabetici ricoverati presso un centro universitario in Germania**



Mod. da (18)

Tabella 2 **Caratteristiche cliniche e di laboratorio delle forme di diabete mellito**

Parametro	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3c
Chetoacidosi	frequente	rara	rara
Iperglicemia	marcata	moderata	moderata
Ipoglicemia	frequente	rara	frequente
Sensibilità periferica insulinica	normale/aumentata	ridotta	aumentata
Sensibilità epatica insulinica	normale/aumentata	normale/ridotta	ridotta
Insulinemia	ridotta	elevata	ridotta
Glucagonemia	normale/elevata	normale/elevata	ridotta
PP (livelli sierici)	normali/ridotti	elevati	ridotti
GIP (livelli sierici)	normali/ridotti	normali	ridotti
GLP-1 (livelli sierici)	normali	normali/ridotti	normali/ridotti
Età d'esordio	giovanile	adulta	qualsiasi

Mod. da (21, 22)

con concomitante DM e pancreatiti presentano infatti un drammatico aumento dell'*hazard ratio* (HR) di sviluppare il CP (HR=33,52) rispetto ai soggetti esenti da questa comorbidità (24). A conferma però della reciprocità causale tra CP e diabete, uno studio di coorte che ha confrontato 110.919 soggetti con DM e 211.695 controllo ha evidenziato d'altra parte un ruolo eziologico del diabete tipo 2 (DMT2) e della iperinsulinemia nella patogenesi del CP, come verrà descritto in seguito (25).

Evidenze a supporto dell'ipotesi del carcinoma pancreatico come causa del diabete cosiddetto DMT3c

Prevalenza del DMT3c

La prevalenza del DMT3c è stata stimata aggirarsi intorno all'1-2% in tutti i pazienti diabetici nell'America del Nord (26) ma è noto che interessa il 15-20% dei diabetici nei continenti indiano e sud-est asiatico, dove la pancreatite tropicale o fibrocalcifica è endemica (27).

Per quanto riguarda i Paesi europei, una valutazione attenta di quasi 2000 pazienti diabetici afferenti a un centro medico in Germania ha permesso di stabilire che l'8% di tutti i pazienti diabetici potrebbe essere affetto da DMT3c (26). Nello stesso studio il 78,5% di pazienti con DMT3c riferiva una precedente pancreatite cronica come causa principale di DMT3c (28). Quasi la metà dei casi di DMT3c è di solito diagnosticata impropriamente

come diabete tipo 1 (DMT1) (6%) o DMT2 (40%). Con la crescente incidenza di pancreatiti croniche il numero di soggetti a rischio di sviluppare il carcinoma pancreatico è chiaramente in espansione (29). Di conseguenza, un approccio aggressivo per l'identificazione, la sorveglianza e la gestione dei pazienti ad alto rischio per carcinoma pancreatico costituiscono una strategia importante per ridurre la mortalità da carcinoma pancreatico.

Patogenesi del diabete associato al carcinoma pancreatico

I meccanismi responsabili del DM associato al CP (DMT3c) non sono ancora stati definiti in modo completo. Nei pazienti con suddetta associazione sono stati identificati difetti sia di sensibilità insulinica sia della capacità secretiva dell'ormone e, in aggiunta, sono state osservate *in vitro* anche alterazioni nel metabolismo del glucosio a livello del muscolo scheletrico e del fegato (18).

Queste molteplici anomalie suggeriscono che nella patogenesi del DMT3c associato al CP sono probabilmente coinvolti uno o più fattori umorali (30). Modelli animali di CP presentano infatti sia deficit di secrezione insulinica sia iperinsulinemia (31, 32). Ciò implica che l'insulino-resistenza potrebbe essere un evento iniziale nel DM associato al CP che causerebbe nel tempo esaurimento funzionale della β -cellula. A sostegno, è stata dimostrata anche nell'uomo un'alterata sensibilità all'insulina in pazienti con DM associato al CP (33), parametro che migliora però dopo la rimozione del tu-

more, malgrado la riduzione della capacità secretiva insulinica che si verifica dopo resezione chirurgica (34). Gli studi clinici sulla fisiopatologia del DM associato al CP sono tuttavia resi difficoltosi dalla impossibilità di documentare se il DM di cui è affetto il paziente con CP sia una forma di DMT2 preesistente al tumore o invece una forma di DMT3c causato dal tumore.

Evidenze a favore di un ruolo diabetogeno del carcinoma pancreatico

Tre evidenze suggeriscono che la forma di diabete che si sviluppa entro 3 anni dalla diagnosi di CP potrebbe essere verosimilmente una conseguenza della malattia neoplastica. Queste sono rappresentate da:

1. evidenza epidemiologica del rapporto temporale tra il diabete di nuova insorgenza e il CP, che suggerisce fortemente che questa forma di diabete possa essere secondaria alla neoplasia;
2. evidenze di laboratorio a supporto del fatto che il CP sia in grado di determinare alterazioni del metabolismo del glucosio, così come quelle osservazionali sui pazienti sottoposti a interventi di resezione pancreatica nei quali il metabolismo del glucosio migliora dopo la resezione della neoplasia;
3. differenze nel quadro ormonale nel diabete secondario a CP rispetto a quello che si osserva nel DMT1 e DMT2 (Tabella 2).

Evidenza epidemiologica

Quasi tutti i più recenti studi di coorte e caso-controllo condotti su pazienti con diagnosi di CP indicano che il 25-50% dei pazienti ha sviluppato il diabete 1-3 anni prima della diagnosi di neoplasia. Ciò implica che il DM di recente insorgenza associato al CP possa verosimilmente essere causato dal carcinoma stesso e potrebbe rappresentare pertanto un segno precoce predittivo di malignità.

Evidenze di laboratorio

Amilina. Permert et al. hanno valutato in soggetti normali e in soggetti con CP i livelli circolanti di un polipeptide prodotto dalle cellule pancreatiche noto come amilina (35). Sebbene i tumori del pancreas esocrino non secernano amilina, le concentrazioni plasmatiche a digiuno di amilina sono risultate essere più elevate in pazienti con CP rispetto a quelle dei soggetti normali o in quelli affetti da altre neoplasie. Poiché l'amilina riduce la sensibilità all'insulina *in vivo* così come la sintesi del glicogeno *in vitro*, è stato ipotizzato che il polipeptide

possa effettivamente svolgere un ruolo significativo nella patogenesi del DM indotto da CP. Queste osservazioni suggeriscono, tra l'altro, che l'amilina possa anche essere prodotta illecitamente da altre cellule normali pancreatiche in seguito alla secrezione di fattori trofici espressi dalla neoplasia. Tuttavia, Chari et al. ritengono che i livelli di amilina non siano biomarcatori abbastanza sensibili per la diagnosi di CP (36).

Polipeptide pancreatico (PP). Il PP è prodotto da cellule localizzate prevalentemente nelle isole della porzione ventrale della testa del pancreas e viene prontamente secreto in risposta a un carico di nutrienti. Il PP incrementa l'espressione e la disponibilità di recettori insulinici epatici (37). Il DMT3c secondario a fibrosi cistica, pancreatiti croniche, CP, o resezione pancreatica è caratterizzato da un deficit di secrezione di PP in risposta all'ingestione di nutrienti e pertanto potrebbe essere responsabile di un difetto di sensibilità insulinica epatica (21). Il DMT2, al contrario, è in genere associato a un aumento dei livelli sia basali sia dopo stimolo del PP (38). Pertanto, la distinzione tra DMT3c e DMT2 potrebbe basarsi sulla ridotta risposta dei livelli plasmatici PP all'ingestione di un pasto misto. In conclusione, la diagnosi di DMT3c di nuova insorgenza basata sul deficit di PP sarebbe un forte indicatore di elevato rischio di sviluppare CP e richiede pertanto ulteriori accertamenti per identificarlo tempestivamente.

Fattore diabetogeno del CP. Studi clinici, condotti su pazienti sottoposti a resezione del pancreas per CP, sostengono l'ipotetica esistenza di un fattore diabetogeno associato al tumore stesso. Infatti, in pazienti sottoposti a resezione pancreatica Permert et al. hanno descritto un miglioramento della tolleranza al glucosio, a dispetto della riduzione della secrezione di insulina (39). Nei pazienti che hanno subito duodeno-cefalo-pancreasectomia per CP e con DM di nuova insorgenza, oltre il 50% di loro ritorna a normali valori di glicemia a digiuno nel periodo post-operatorio (18).

Distinzione del DMT3c dal DMT2

Considerando che il DMT3c è la forma di DM conseguente alla patologia del pancreas esocrino e che per molti aspetti è differente rispetto al DMT2, un punto importante è distinguere le due forme tempestivamente in modo da individuare nei pazienti ad alto rischio le zone pancreatiche sospette.

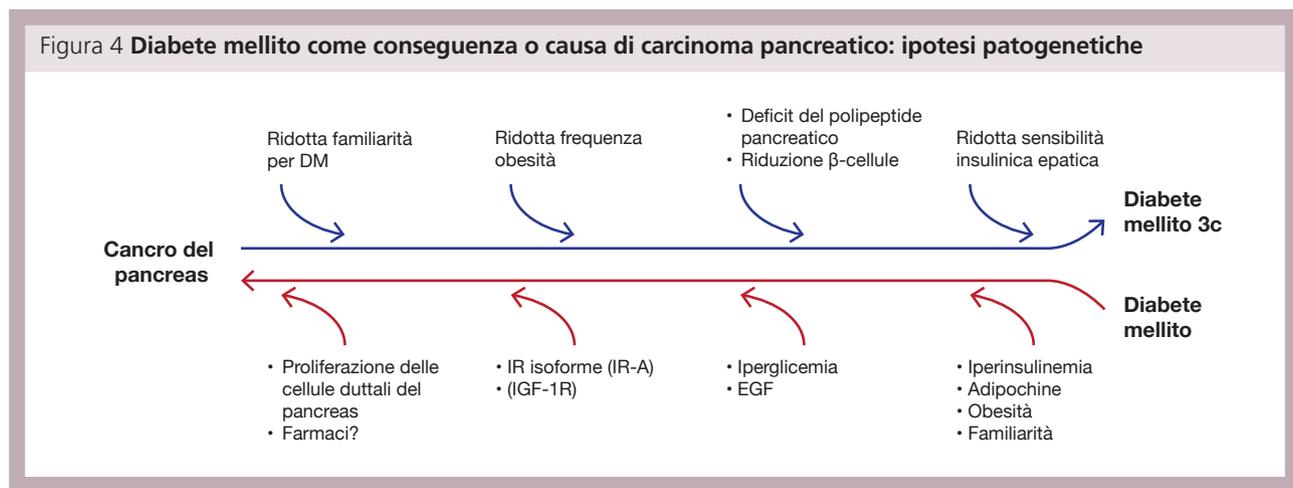
Uno studio di coorte retrospettivo di 2122 pazienti diabetici ha suggerito che il CP si sviluppa frequentemente entro 3 anni dalla diagnosi di DM nell'1% dei

pazienti di età superiore a 50 anni (40), ma altri autori hanno riportato che la diagnosi del CP potrebbe essere molto più frequente, anche entro pochi mesi dall'esordio del DM (41, 42). In particolare, i pazienti con CP sono in media più anziani, spesso normopeso e con maggiore calo ponderale, con familiarità per il carcinoma pancreatico (3,3 vs 0,7%; $p=0,044$), ma con scarsa familiarità per il DM, rispetto ai controlli (13,9 vs 37,4%; $p < 0,001$) (43). Quindi, il DMT3c potrebbe essere differenziato dal DMT2 sulla base dei dati clinici, quali la mancata familiarità per il DM, l'età (>65 anni) e la scarsa frequenza dell'obesità. Ma il dato di laboratorio più suggestivo per la diagnosi di DMT3c è il deficit della risposta del polipeptide pancreatico a un carico orale di nutrienti (Figura 4) (38).

Meccanismi patogenetici di carcinogenesi pancreatico indotta dal diabete mellito

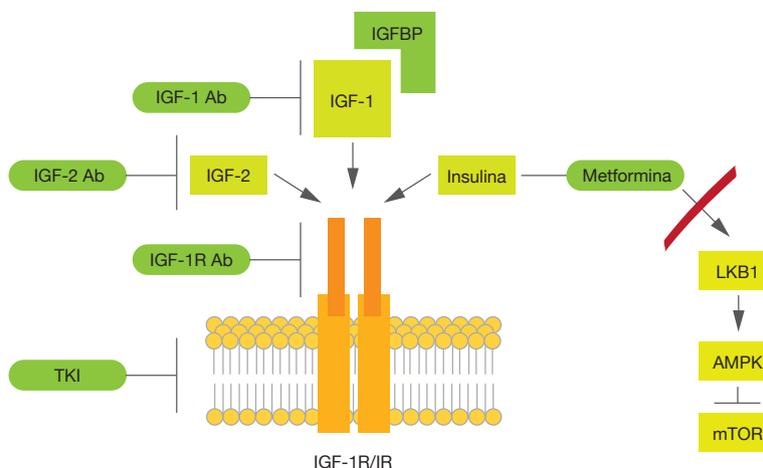
Sebbene gli studi epidemiologici indichino chiaramente che il DM sia positivamente associato a un aumentato rischio di CP, i meccanismi molecolari dell'oncogenesi associata al diabete non sono stati completamente elucidati. L'insulino-resistenza e la conseguente iperinsulinemia compensatoria sono ampiamente considerati come meccanismi implicati verosimilmente nella associazione tra DM e CP (44). Differenti studi epidemiologici hanno mostrato infatti che lo stato di insulino-resistenza, notoriamente caratterizzata da iperinsulinemia, è significativamente associato a un aumentato rischio per un numero notevole di tumori maligni, compreso il carcinoma della mammella, della prostata, del colon e dei reni. Studi dettagliati su questi meccanismi patogenetici legati all'iperinsulinemia sono stati forniti

da Pollak (45) e Rozengurt et al. (46). Il recettore (IR) per il fattore di crescita insulino-simile (IGF-1R), con attività tirosin-chinasica per IGF-1 e 2, è stato dimostrato poter svolgere in una varietà di tumori maligni un importante ruolo nella trasformazione neoplastica, nella progressione, nella inibizione dall'apoptosi, così come nei processi di metastatizzazione del tumore. In particolare studi *in vitro* così come quelli *in vivo* hanno mostrato inoltre che l'insulina con il suo recettore con attività tirosin-chinasi sono entrambi capaci di giocare un ruolo chiave nella biologia del cancro (47). L'iperinsulinemia cronica costituisce quindi un fattore in grado di favorire nei pazienti diabetici l'inizio del cancro e/o la progressione a causa dell'effetto mitogeno dell'insulina. Studi recenti hanno evidenziato infatti che l'IR è sovra-espresso in diverse neoplasie umane e una delle due isoforme di IR (IR-A) è particolarmente sovra-espressa nell'adenocarcinoma pancreatico (48). L'IR espresso nel tessuto neoplastico ha anche la capacità di formare un recettore ibrido con l'IGF-1R. L'insulina/IGF-1R potrebbe promuovere un percorso di attivazione di substrati IR1-4 mediante la via PI3K/Akt/mTOR che potrebbero a loro volta contribuire allo sviluppo di molti tumori, incluso quello del pancreas (49). Legandosi al recettore ibrido, l'insulina può stimolare anche specifiche vie di segnalazione IGF-1R, che mediano la proliferazione cellulare, l'inibizione dell'apoptosi e la crescita cellulare (Figure 5 e 6). Tuttavia, anche l'iperglicemia ha dimostrato di essere un fattore di rischio per il CP in quanto sarebbe in grado di promuovere la proliferazione cellulare e lo sviluppo del CP attraverso l'induzione del fattore di crescita epiteliale (EGF) (51). Oltre all'attivazione di recettori legati alla capacità pro-



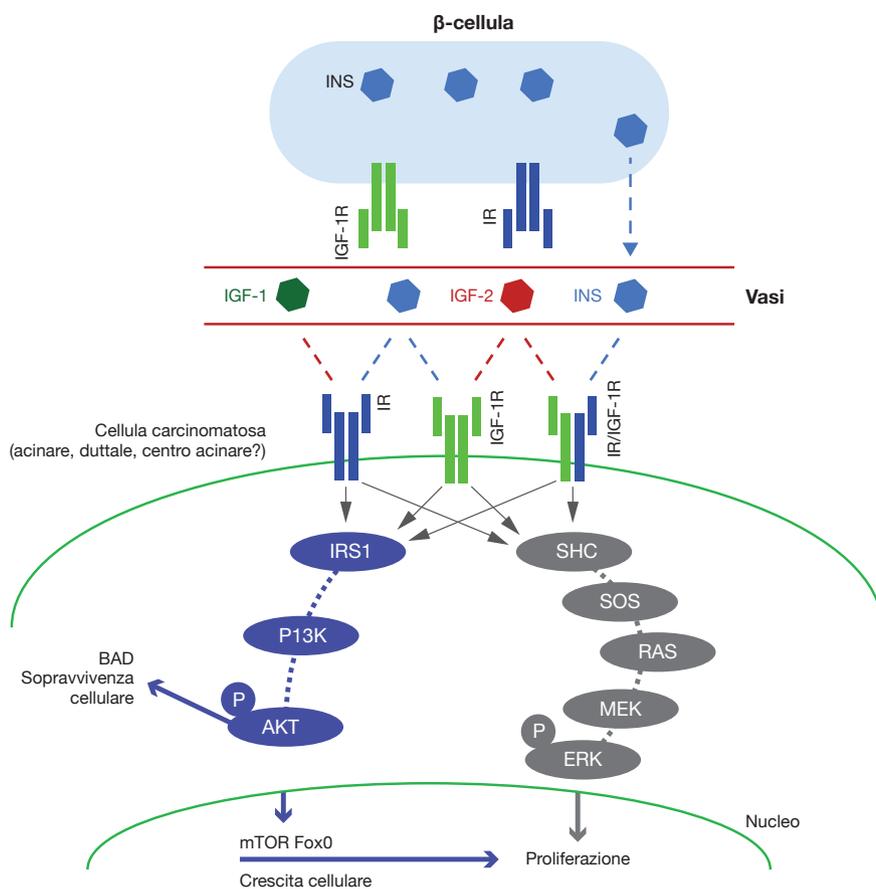
Secondo Cignarelli M e Lamacchia O

Figura 5 **Mediazione della traslazione e proliferazione di insulina, IGF-1 e IGF-2 ed effetto della metformina su questi meccanismi**



Mod. da (44)

Figura 6 **Cascata del segnale insulinico e di IGF nel pancreas e nel carcinoma del pancreas**



Mod. da (50)

liferativa e anti-apoptica, altri possibili meccanismi possono essere mediati infatti dallo stress ossidativo e da citochine infiammatorie liberate dall'espansione del tessuto adiposo (52). Le risposte infiammatorie possono accelerare la risposta proliferativa e i processi di riparazione e l'obesità stessa può attivare vie di segnalazione infiammatorie (52). Le citochine pro-infiammatorie liberate dal tessuto adiposo possono infatti intervenire promuovendo l'angiogenesi, la progressione del tumore e la metastatizzazione (52).

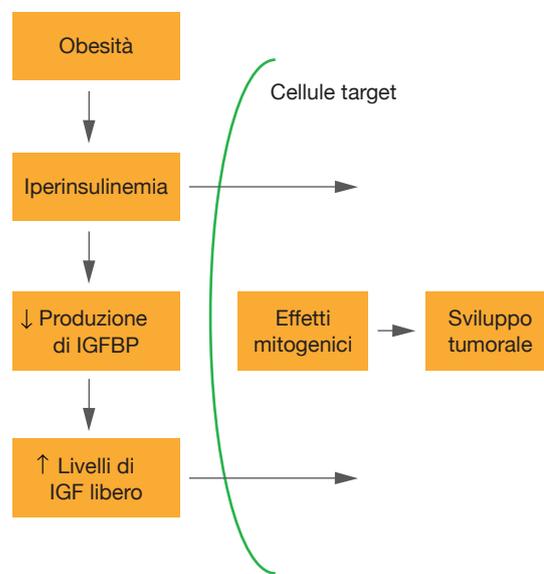
Obesità come causa di carcinoma del pancreas

Epidemiologia. In una coorte di 900.000 individui del database dell'*American Cancer Society*, sottoposti a controllo per un periodo di 16 anni, l'obesità (BMI >40) è risultata associarsi a un aumento del 50-60% del tasso di mortalità per tumori del pancreas, del fegato, del rene, del colon e retto, dell'esofago, del linfoma non-Hodgkin e del mieloma multiplo. Gli effetti maggiori sono stati osservati sui tumori del tratto digestivo e in particolare sul cancro del fegato (RR 4,52 per gli uomini e 1,68 per le donne), sul cancro del colon-retto (RR 1,84 per gli uomini e 1,46 per le donne) e sul CP (RR 1,49 per gli uomini e 2,76 per le donne) (53). È necessario però tener conto del fatto che gli studi di associazione obesità-CP sono influenzati dall'elevata prevalenza dell'obesità nel DMT2, così come dalla importante percentuale di DMT2 non diagnosticato negli obesi. Recenti studi epidemiologici hanno dimostrato che un alto BMI è comunque positivamente associato a un aumentato rischio di molti tumori, indipendente dalla coesistenza di DMT2 (54); in particolare, un elevato BMI è stato identificato come un fattore di rischio indipendente per il CP (55).

Patogenesi: l'iperinsulinemia/IGF-1 free. Tra i molti possibili meccanismi coinvolti, l'iperinsulinemia, la dieta, fattori nutrizionali e altre anomalie ormonali sono stati suggeriti come probabili fattori causali (Figure 7 e 8). A conferma, la riduzione dell'apporto calorico, così come l'incremento dell'esercizio fisico, hanno mostrato associarsi alla diminuzione del rischio di CP (57). Infine, gli studi sugli effetti della chirurgia bariatrica hanno sottolineato la riduzione del rischio di CP dopo la perdita di peso.

Proliferazione dell'epitelio duttale pancreatico nel diabete e obesità. Gli effetti del DM e dell'obesità sulla patologia pancreatico duttale sono stati recentemente studiati da Butler et al. che hanno esaminato l'espressione dei marcatori neoplastici citocheratina e Ki67 negli epitelii duttali pancreatici provenienti da 45 autopsie

Figura 7 **Obesità e insulina-IGF: ipotesi nello sviluppo del cancro**



IGFBP: IGF binding protein. Mod. da (56)

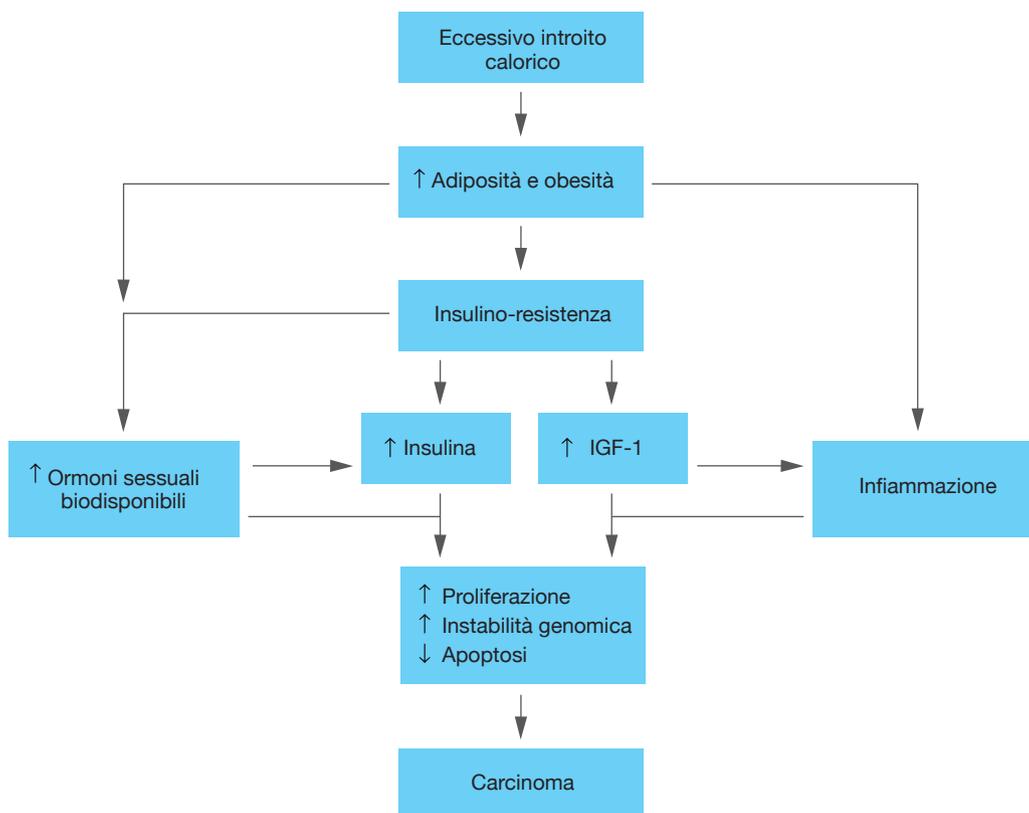
umane e da campioni prelevati nel corso di nove interventi chirurgici (58). La replicazione delle cellule del dotto pancreatico è risultata essere aumentata di 10 volte nei campioni ottenuti da soggetti obesi non diabetici rispetto a quella osservata nel soggetto normopeso. Nei diabetici normopeso la replicazione epiteliale del dotto è aumentata invece di 4 volte rispetto al normopeso non diabetico. Questi risultati sottolineano gli effetti indipendenti dell'obesità e del diabete di lunga data sul tasso di replicazione delle cellule duttali pancreatiche e presumibilmente, quindi, sulla probabilità di sviluppo del CP. Comunque, marcatori di replicazione del carcinoma pancreatico duttale sono risultati aumentare in maniera sinergica in soggetti obesi e diabetici.

Diabete mellito, farmaci antidiabetici e rischio di cancro del pancreas

Metformina

Sulla base dei dati epidemiologici disponibili, l'impiego della metformina appare associato a un effetto neutrale o persino a una riduzione dell'incidenza di carcinoma e di mortalità specifica per cancro (Tabella 3) (59, 61). Una metanalisi di 13 studi randomizzati controllati (RCT) relativi all'uso della metformina (62) ha mostrato

Figura 8 Meccanismi biologici che legano l'obesità allo sviluppo del cancro del pancreas



Mod. da (56)

un aumento non significativo del 2% del RR di mortalità per cancro rispetto alle terapie di confronto. È doveroso precisare che soltanto 9 RCT dei 13 considerati nella metanalisi prevedevano però come oggetto di studio la metformina in monoterapia contro un comparatore. Altri dati retrospettivi hanno riportato invece una diminuita incidenza di cancro e mortalità in pazienti trattati con metformina (59, 60).

In particolare, l'uso di metformina sembra essere associato a una riduzione significativa del rischio per carcinoma del colon-retto, epatocellulare e del polmone (63). Cali dei rischi che non raggiungono però la significatività statistica sono stati osservati anche per i tumori di prostata, mammella, pancreas, stomaco e vescica. D'altronde, la metformina da decenni è utilizzata in modo sicuro per il trattamento dell'iperglicemia. La metformina potrebbe bloccare gli effetti mitogenici dell'insulina, ma questo effetto non spiegherebbe in maniera esclusiva la riduzione dell'incidenza del cancro. La metformina svolgerebbe infatti anche un effetto

inibitorio della crescita cellulare mediante l'attivazione del segnale mTOR che regola la proliferazione e la crescita cellulare.

Per questi motivi e alla luce dei risultati incoraggianti di studi *in vivo* e *in vitro* sulle proprietà antitumorali del farmaco, l'impiego della metformina è attualmente oggetto di notevole interesse in studi clinici prospettici sugli *outcomes* correlati al cancro (64).

Tiazolidinedioni

Dati provenienti da una recente metanalisi e da diversi studi osservazionali non hanno messo in evidenza un aumento del rischio di CP ma solamente di quello della vescica, specialmente nei pazienti in terapia con pioglitazone in cui l'uso era effettuato con alte dosi e in maniera prolungata (Tabella 3) (65, 66).

Incretine

Agonisti del recettore del *glucagon-like peptide-1*

Le informazioni prescrittive per gli agonisti del *glu-*

Tabella 3 Farmaci e rischio di cancro del pancreas in pazienti diabetici: rassegna sistematica e metanalisi per sottogruppi di farmaci

Sottogruppi	N. studi	OR aggiustato	95% CI	Interazione
Metformina				
Disegno dello studio				p
Coorte	6	0,82	0,56–1,20	0,393
Caso-controllo	3	0,55	0,23–1,28	
Setting				
Ospedale	1	0,38	0,21–0,67	0,019
Popolazione	8	0,82	0,61–1,12	
Località				
Europa	4	0,55	0,34–0,90	0,217
USA	4	0,97	0,64–1,57	
Asia	1	0,85	0,39–1,87	
Farmaco di confronto				
No metformina	7	0,95	0,72–1,25	0,187
Sulfoniluree	2	0,40	0,11–1,40	
Durata uso				
Breve	2	0,60	0,21–1,75	0,685
Lungo	2	0,41	0,09–1,91	
Sulfonilurea				
Disegno dello studio				
Coorte	5	1,84	1,21–2,79	0,524
Caso-controllo	3	1,42	0,72–2,80	
Setting				
Ospedale	1	2,52	1,32–4,82	0,235
Popolazione	7	1,63	1,20–2,21	
Località				
Europa	4	1,67	1,07–2,61	0,333
USA	3	1,95	1,32–2,87	
Asia	1	0,96	0,41–2,25	
Farmaco di confronto				
Metformina	2	2,52	0,72–8,84	0,457
No sulfoniluree	6	1,53	1,09–2,16	
Durata uso				
Breve	2	1,54	1,04–2,29	0,759
Lungo	2	1,70	1,06–2,72	

Sottogruppi	N. studi	OR aggiustato	95% CI	Interazione
Insulina				
Disegno dello studio				p
Coorte	5	1,38	0,61–3,15	0,562
Caso-controllo	2	2,28	0,52–10,02	
Località				
Europa	3	1,48	0,53–4,15	0,118
USA	3	2,23	0,77–6,41	
Asia	1	0,68	0,37–1,26	
Durata uso				
Breve	2	4,97	0,16–156,5	0,680
Lungo	2	2,38	1,48–3,84	

Mod. da (61)

cagon-like peptide (GLP)-1 includono studi preclinici di carcinogenesi che hanno dimostrato un incremento nei ratti del carcinoma della tiroide a partenza dalle cellule C (67). I roditori presentano però un numero di cellule C 22–45 volte più elevato rispetto all'uomo e solo le cellule C del ratto esprimono recettori funzionali del GLP-1 (68). In studi clinici di fase III i livelli di calcitonina plasmatici, indicatori della iperplasia delle cellule, non sono risultati aumentare in pazienti trattati con liraglutide (uomini e donne) per tutta la durata degli studi (69). Dai dati raccolti dai database dell'FDA (*Food and Drug Administration*) gli agonisti del recettore GLP-1 e gli inibitori del dipeptidil-peptidasi (DPP)-4 sembrerebbero però associarsi significativamente a rischio di pancreatite acuta. Questo dato ha portato a speculazioni circa la possibilità teorica di incrementare conseguentemente anche l'incidenza di CP (70). Tuttavia, si ritiene che per favorire lo sviluppo del cancro il tessuto pancreatico necessiti di infiammazione cronica a lungo termine, piuttosto che di una infiammazione episodica acuta (71). Yachida et al. affermano infatti che il tempo medio per lo sviluppo di una neoplasia intraepiteliale pancreaticata, dall'inizio fino alla comparsa della prima cellula tumorale, si aggira intorno a 12 anni circa, mentre altri 10 anni sarebbero necessari per la metastatizzazione (72). Poiché le incretine sono state introdotte da circa 9 anni (exenatide dal 2005), il tempo di esposizione al farmaco sarebbe ancora troppo breve perché possa essere valutata la eventuale associazione con il CP.

Dai dati epidemiologici è noto che, a seconda del BMI, l'età media di diagnosi di CP è di circa 59–64 anni (73). È possibile che i pazienti possano aver presentato in maniera occulta il CP ancor prima dell'esposizione al farmaco considerata l'elevata frequenza dell'obesità nel DMT2. D'altra parte, non si può ancora escludere se l'esposizione a questi farmaci possa rappresentare o meno un evento iniziale o, invece, una promozione di linee di cellule mutate già prima della terapia. Ad oggi, nessun trial clinico randomizzato controllato condotto con i GLP-1 agonisti o con gli inibitori del DPP-4 ha dimostrato che queste classi farmacologiche possano giocare un ruolo nella induzione del CP.

Inibitori del DPP-4

Per quanto riguarda sitagliptin, le analisi effettuate da Engel et al. (74) su 19 RCT hanno segnalato un tasso di pancreatite di 0,08 eventi per 100 pazienti/anno rispetto a 0,10 eventi per 100 pazienti/anno per quelli non trattati con sitagliptin (differenza verso i non esposti -0,02; 95% CI -0,20/+0,14). Due studi di coorte retrospettivi hanno evidenziato un rischio di pancreatite per sitagliptin simile a quello conferito da sulfoniluree e metformina (75). Infatti, in un altro studio è stata riportata nei pazienti che assumono sitagliptin la stessa incidenza di pancreatite (5,6 casi ogni 1000 pazienti/anno) osservata nei casi controllo (75).

Tuttavia, anche se rare, vi sono state segnalazioni *postmarketing* di pancreatite acuta e pancreatite necrotizzante associate sia a exenatide sia a sitagliptin (76,

77). L'uso di inibitori del DPP-4 e di agonisti del recettore del GLP-1 è pertanto attualmente sconsigliato in pazienti con una storia di pancreatite acuta (78). Nel marzo 2013 la FDA ha pubblicato una comunicazione di sicurezza per riferire che l'agenzia era in fase di valutazione dei risultati di un nuovo studio (79) che aveva messo in evidenza in pazienti con DMT2 trattati con incretino-mimetici un aumentato rischio di CP (80).

In sintesi, sebbene le terapie basate su incretine siano associate ad alcune segnalazioni di pancreatite acuta, i meccanismi causali non sono stati ancora ben stabiliti. Inoltre, l'associazione con il CP è poco chiara; la fisiopatologia suggerisce comunque che una lunga storia di pancreatite cronica (piuttosto che di pancreatite acuta), così come di obesità, potrebbe piuttosto essere associata allo sviluppo della neoplasia pancreaticata.

Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio

All'interno della classe dei farmaci inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT)2, il dapagliflozin, il cui uso è stato approvato in Europa ma non ancora negli Stati Uniti, è risultato associarsi a una aumentata incidenza di cancro della mammella e della vescica (81). L'incremento dell'incidenza non è risultato però statisticamente significativo (82). Gli altri componenti della classe, in particolare il canagliflozin, recentemente approvato, non hanno mostrato alcun aumento del rischio di cancro e attualmente non sono stati dimostrati essere implicati come fattori patogenetici.

Insulina

In considerazione della possibile associazione tra l'iperinsulinemia endogena e la promozione e crescita della malattia neoplastica, la somministrazione esogena di insulina potrebbe essere teoricamente implicata nei meccanismi patogenetici del cancro. Un'analisi retrospettiva di alcuni dati ha fornito informazioni, seppur conflittuali, circa il rischio di cancro associato all'insulina. La monoterapia con insulina è risultata associarsi a un leggero aumento del rischio di incidenza di cancro (HR corretto 1,44; 95% CI 1,23-1,67) (83) e di mortalità per tumore (HR 1,13; 95% CI 1,01-1,27) (63), ma non esistono segnalazioni per un incremento del rischio per CP. Comunque, in pazienti che praticano terapia insulinica in associazione a metformina i rischi di mortalità e di aumentata incidenza di cancro non sono più statisticamente significativi (60).

A differenza degli studi retrospettivi, gli studi clinici randomizzati hanno dimostrato invece una relativa si-

curezza dell'impiego dell'insulina rispetto alla possibilità di sviluppo di carcinoma. Nello studio ORIGIN, disegnato per valutare in particolare l'impatto dell'insulina glargine rispetto a terapia standard nella riduzione di *outcomes* cardiovascolari in un periodo di trattamento di circa 6 anni, il tasso di incidenza del cancro è risultato essere sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (84). È importante sottolineare che questo studio includeva 12.537 partecipanti di età media di 65 anni con fattori di rischio cardiovascolari, IGT, IGF o diabete all'esordio. L'uso a lungo termine dell'insulina glargine non è risultato associarsi a un rischio aumentato di cancro (HR 1,0; 95% CI 0,88-1,13) o morte per cancro (HR 0,94; 95% CI 0,77-1,15) (84), confermando risultati precedenti riportati da Home et al. (85).

Recentemente l'impiego dell'insulina glargine è stato oggetto di attenzione, particolarmente nei pazienti con DMT2 che la utilizzano da più di 5 anni, per il possibile incremento del rischio di cancro della mammella (86, 87). Tuttavia, studi più recenti, condotti su una ampia casistica di pazienti (87) e soprattutto i dati emersi dal trial prospettico ORIGIN (84), non hanno mostrato alcun aumento del rischio di cancro con l'insulina glargine. Inoltre, una metanalisi aggiornata, effettuata utilizzando i dati dello studio commissionato dall'EMA (*European Medicines Agency*), riporta un RR di 0,9 (95% CI 0,82-0,99) per tutti i tipi di cancro e un lieve incremento (RR 1,11; 95% CI 1,0-1,22) per il cancro della mammella (88).

Sulfoniluree

Una recente metanalisi con rassegna sistematica ha analizzato 11 studi (6 coorte, 3 casi-controllo e 2 RCT) riportanti 1770 casi di CP in 730.664 soggetti diabetici (61). La metanalisi degli studi osservazionali non ha mostrato significative associazioni tra uso di metformina (n=9 studi; OR aggiustato 0,76; 95% CI 0,57-1,03, p=0,073), insulina (n=7 studi; OR aggiustato 1,59; 95% CI 0,85-2,96, p=0,144) o tiazolidinedioni (n=4 studi; OR aggiustato 1,02; 95% CI 0,81-1,30, p=0,844) e rischio di sviluppo di CP. D'altro canto, la terapia con sulfoniluree (SU) in particolare è risultata invece associarsi a un incremento del 70% del rischio di CP (n=8 studi; OR corretto 1,70; 95% CI 1,27-2,28, p<0,001). Comunque, in tali studi esisteva una considerevole eterogeneità non spiegabile dal particolare disegno di studio o dal contesto o dal farmaco comparatore, ma verosimilmente correlata al confondimento per indicazione o causalità inversa (61).

Dati provenienti da studi di coorte, per un totale di 296.904 soggetti, hanno dimostrato che nei partecipanti con DMT2 l'impiego delle SU risulta essere associato a un aumento del rischio di tutti i tipi di cancro rispetto alle altre terapie. Nonostante i risultati riportati dagli studi di coorte, i dati provenienti da 6573 soggetti reclutati in RCT (RR=1,17; 95% CI 0,95-1,45) e da 12.040 soggetti di studi caso controllo (OR=1,02; 95% CI 0,93-1,13; OR=1,05; 95% CI 0,82-1,35) non hanno invece documentato alcuna relazione tra le SU e il rischio di cancro (89, 90). Altre segnalazioni indicano che trattamenti a lungo termine con specifiche SU potrebbero esercitare effetti differenti sul rischio di cancro, che vanno dal possibile effetto protettivo della gliclazide al possibile incremento del rischio per gli-benclamide (91). Secondo gli Autori questi dati necessitano di conferme. In definitiva, sebbene le SU sembrano essere associate a un aumento del rischio per CP, a causa delle eterogeneità degli studi i risultati della metanalisi di quelli disponibili non sono a supporto per un'associazione protettiva o di rischio tra uso di SU e CP nei pazienti diabetici. Sono necessari pertanto studi prospettici appropriatamente disegnati per definire questa associazione (61).

Conclusioni

Il DMT1 e il DMT2 sono entrambi associati al rischio di sviluppare carcinoma e probabilmente sono causa del 20% dei casi di CP. Il CP è risultato iper-esprimere recettori dell'insulina/IGF-1 in grado di stimolare la replicazione e la sintesi proteica. Il trattamento dell'obesità e del DMT2 è capace di ridurre il rischio di CP a causa di una diminuzione della iperinsulinemia, ma il trattamento con insulina, analoghi dell'insulina ad alte dosi e secretagoghi potrebbe mantenere o aumentare il rischio. La metformina è risultata associarsi a una riduzione del rischio di cancro del pancreas per una verosimile azione antineoplastica, oltre che antidiabetica.

Il CP induce insulino-resistenza e gli studi clinici indicano che l'intolleranza al glucosio che si riscontra nei pazienti con diabete di nuova insorgenza portatori del cancro può regredire con la resezione del tumore nella metà dei pazienti. Queste osservazioni supportano il concetto che in molti pazienti il diabete di nuova insorgenza è una conseguenza e pertanto una manifestazione precoce di cancro pancreatico. Il diabete causato della perdita della funzione del pancreas o da una malattia

pancreatica è definito da alcuni autori come una forma di diabete secondario o DMT3c, il cui segno distintivo è la compromissione della sensibilità all'insulina epatica dovuta in parte al deficit di PP.

Pertanto, il DMT3c è la forma di diabete indotta dal CP e si presenta fino nel 30% dei pazienti con la malattia tumorale. Poiché il diabete di nuova comparsa si verifica 50-100 volte più frequentemente del CP, si rende necessario un attento *screening* nei confronti di pazienti con diabete all'esordio, finalizzato alla ricerca di carcinoma pancreatico occulto. In pazienti con diabete di nuova insorgenza alcune caratteristiche cliniche (che sono atipiche per il DMT2), come un BMI <25 kg/m² o l'assenza di familiarità per diabete, possono essere indicatori di DMT3c. Marcatori sierologici di DMT3c, tra cui la carenza di PP postprandiale, potrebbero servire a identificare quei pazienti ad alto rischio con diabete di recente comparsa e nei quali gli studi di *imaging* evidenzino una lesione potenzialmente curabile.

Bibliografia

1. WHO. The top 10 causes of death. 2013; Available at: <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index1.html>. Accessed 10/03/2013.
2. Tian T, Zhang LQ, Ma XH, et al. Diabetes mellitus and incidence and mortality of gastric cancer: A meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120: 217-223, 2012.
3. Ge Z, Ben Q, Qian J, et al. Diabetes mellitus and risk of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23: 1127-1135, 2011.
4. Huang W, Ren H, Ben Q, et al. Risk of esophageal cancer in diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 23: 263-272, 2012.
5. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 1679-1687, 2005.
6. Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 47: 1928-1937, 2011.
7. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington De Gonzalez A, et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: A meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 92: 2076-2083, 2005.
8. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer: A meta-analysis. *J Am Med Assoc* 273: 1605-1609, 1995.
9. Wang P, Kang D, Cao W, et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and metanalysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28: 109-122, 2012.
10. Wang C, Wang X, Gong G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 130: 1639-1648, 2012.

11. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: A systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 369–380, 2006.
12. Starup-Linde J, Karlstad Ø, Eriksen SA, et al. CARING (Cancer Risk and INsulin analoGues): The association of diabetes mellitus and cancer risk with focus on possible determinants - a systematic review and a meta-analysis. *Curr Drug Saf* 8: 296–332, 2013.
13. Li D, Tang H, Hassan MM, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 22: 189–197, 2011.
14. Perrin MC, Terry MB, Kleinhaus K, et al. Gestational diabetes as a risk factor for pancreatic cancer: A prospective cohort study. *BMC Med* 5: 25–31, 2007.
15. Stevens RJ, Roddam AW, Beral V. Pancreatic cancer in type 1 and young onset diabetes: Systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 96: 507–509, 2007.
16. Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes mellitus type 2 - an independent risk factor for cancer? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 4–8, 2010.
17. Saruç M, Karaarslan M, Rasa K, et al. Pancreatic cancer and glucose metabolism. *Turk J Gastroenterol* 20: 257–260, 2009.
18. Pannala R, Leirness JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. *Gastroenterology* 134: 981–987, 2008.
19. Wang F, Herrington M, Larsson J, Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2: 4, 2003.
20. American Diabetes Association 2011. Diagnosis and classification of diabetes. *Diabetes Care* 34 (Suppl 1): S62–S69.
21. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: Effects on glucose metabolism. *World J Surg* 25: 452–460, 2001.
22. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer* 19: F9–F26, 2012.
23. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: Special considerations for management. *Pancreatology* 11: 279–294, 2011.
24. Liao KF, Lai SW, Li CI, Chen WC. Diabetes mellitus correlates with increased risk of pancreatic cancer: A population-based cohort study in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 27: 709–713, 2012.
25. Yacoub A, Siegel E, Makhoul E. Pancreatic cancer and diabetes mellitus: A retrospective cohort study. *J Clin Oncol* 29 (Suppl): 4102, 2011.
26. Ganda OP. Secondary forms of diabetes. In *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th edn, pp 477–492, 2005. Eds CR Kahn, GC Weir, GL King, AM Jacobson, AC Moses & RJ Smith. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams and Wilkins.
27. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, Alberti KG. Tropical or malnutrition-related diabetes: A real syndrome? *Lancet* i: 1135–1138, 1986.
28. Hardt PD, Kloer HU, Brendel MD, Bretzel RG. Is pancreatic (Type 3c) diabetes underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 31 (Suppl 2): S165–S169, 2008.
29. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, et al. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 28: 338–342, 2011.
30. Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: Results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 40: 697–704, 2005.
31. Liu J, Knezetic JA, Strommer L, et al. The intracellular mechanism of insulin resistance in pancreatic cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1232–1238, 2000.
32. Ahren B, Andren-Sandberg A. Glucose tolerance and insulin secretion in experimental pancreatic cancer in the Syrian hamster. *Res Exp Med* 193: 21–26, 1993.
33. Cersosimo E, Pisters PWT, Pesola G, et al. Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. *Cancer* 67: 486–493, 1991.
34. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 80: 1047–1050, 1993.
35. Permert J, Larsson J, Westermark GT, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *New Engl J Med* 330: 313–318, 1994.
36. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Pancreatic cancer associated diabetes mellitus: Prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. *Gastroenterology* 134: 95–101, 2008.
37. Andersen DK. Mechanisms and emerging treatments of the metabolic complications chronic pancreatitis. *Pancreas* 35: 1–15, 2007.
38. Glaser B, Zoghlin G, Pienta K, Vinik AI. PP response to secretin in obesity: Effects of glucose intolerance. *Horm Metab Res* 20: 288–292, 1988.
39. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Br J Surg* 80: 1047–1050, 1993.
40. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: A population-based study. *Gastroenterology* 129: 504–511, 2005.
41. Aggarwal G, Rabe KG, Pedersen GM, Chari ST. New-onset diabetes in pancreatic cancer: A study in the primary care setting. *Pancreatology* 12: 156–161, 2012.
42. Johnson JA, Bowker SL, Richardson K, Marra CA. Time-varying incidence of cancer after the onset of type 2 diabetes: Evidence of potential detection bias. *Diabetologia* 54: 2263–2271, 2011.
43. Lee JH, Kim SA, Park HY, et al. New-onset diabetes patients need pancreatic cancer screening? *J Clin Gastroenterol* 46: e58–e61, 2011.
44. Magruder JT, Elahi D, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer: Chicken or egg? *Pancreas* 40: 339–351, 2011.
45. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 8: 915–928, 2008.
46. Rozengurt E, Sinnett-Smith J, Kisfalvi K. Crosstalk between insulin/insulin-like growth factor-1 receptors and G protein-coupled receptor signaling systems: A novel target for the antidiabetic drug metformin in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 16: 2505–2511, 2010.
47. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, et al. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 114: 23–37, 2008.
48. Vigneri R, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 16: 1103–1123, 2009.
49. Kornmann M, Maruyama H, Bergmann U, et al. Enhanced expression of the insulin receptor substrate-2 docking protein in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 58: 4250–4254, 1998.
50. Trajkovic-Arsic M, Kalideris E, Siveke JT. The role of insulin and IGF system in pancreatic cancer. *J Mol Endocrinol* 50: R67–R74, 2013.
51. Han L, Ma Q, Li J, et al. High glucose promotes pancreatic cancer cell proliferation via the induction of EGF expression and transactivation of EGFR. *PLoS ONE* 6: e27074, 2011.

52. Greer JB, Whitcomb DC. Inflammation and pancreatic cancer: An evidence-based review. *Curr Opin Pharmacol* 9: 411–418, 2009.
53. Van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: The role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2569–2578, 2009.
54. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625–1638, 2003.
55. Teucher B, Rohrmann S, Kaaks R. Obesity: Focus on all-cause mortality and cancer. *Maturitas* 65: 112–116, 2010.
56. Task Force for Diabetes and Cancer. *Endocr Pract* 19: 2013.
57. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 286: 921–929, 2001.
58. Butler AE, Galasso R, Matveyenko A, et al. Pancreatic duct replication is increased with obesity and type 2 diabetes in humans. *Diabetologia* 53: 21–26, 2010.
59. Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: Impact of metformin on survival. *Diabetes Care* 35: 299–304, 2012.
60. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 3: 1451–1461, 2010.
61. Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and risk of pancreatic cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 108: 510–519, 2013.
62. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: Systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia* 55: 2593–2603, 2012.
63. Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7: e33411, 2012.
64. Dowling RJ, Niraula S, Stambolic V, Goodwin PJ. Metformin in cancer: Translational challenges. *J Mol Endocrinol* 48: R31–R43, 2012.
65. Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: Nested case-control study. *BMJ* 344: e3645, 2012.
66. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: Interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 34: 916–922, 2011.
67. Amylin Pharmaceuticals. Byetta (exenatide) US prescribing information (revised Nov 2011), 2011.
68. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology* 151: 1473–1486, 2010.
69. Hegedüs L, Moses AC, Zdravkovic M, et al. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: Lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 853–860, 2011.
70. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150–156, 2011.
71. Farrow B, Evers BM. Inflammation and the development of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 10: 153–169, 2002.
72. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 467: 1114–1117, 2010.
73. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 301: 2553–2562, 2009.
74. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, et al. Sitagliptin: Review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 64: 984–990, 2010.
75. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: A retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 33: 2349–2354, 2010.
76. U.S. Food and Drug Administration. Byetta safety update for healthcare professionals, 2009.
77. U.S. Food and Drug Administration. Sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet) - acute pancreatitis, 2009.
78. Amylin Pharmaceuticals. Bydureon (exenatide) U.S. prescribing information (revised Jan 2012), 2012.
79. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 62: 2595–2604, 2013.
80. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes, 2013.
81. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 5: 313–327, 2012.
82. U.S. Food and Drug Administration. FDA Briefing document: NDA 202293 dapagliflozin tablets, 5 and 10 mg. Bristol-Myers Squibb, 2011.
83. Currie CJ, Poole CD, Evans M, et al. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 668–677, 2013.
84. ORIGIN Trial Investigators; Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319–328, 2012.
85. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia* 52: 2499–2506, 2009.
86. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, et al. Insulin glargine use and short-term incidence of breast cancer - a four-year population-based observation. *Acta Oncol* 51: 400–402, 2012.
87. Suissa S, Azoulay L, Dell'Aniello S, et al. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 54: 2254–2262, 2011.
88. Boyle P, Koechlin A, Boniol M, et al. Updated meta-analysis of cancer risk among users of insulin glargine. Presented at: 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 8–12, 2012; Philadelphia, PA (Abstracts).

89. Home PD, Kahn SE, Jones NP et al. Experience of malignancies with oral glucose lowering drugs in the randomised controlled ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) and RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes) clinical trials. *Diabetologia* 53: 1838–1845, 2010.
90. Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. Sulphonylureas and cancer: A case-control study. *Acta Diabetol* 46: 279–284, 2009.
91. Yang X, So WY, Ma RC, et al. Use of sulphonylurea and cancer in type 2 diabetes - the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract* 90: 343–351, 2010.

