

Maria Adelaide A. Pereira

RESUMO

Embora a relação existente entre diabetes mellitus (DM) e carcinoma de pâncreas (CP) seja bem estabelecida, a natureza dessa associação ainda permanece desconhecida. As duas questões mais relevantes são: 1) O DM é decorrente do CP? 2) O DM é condição pré-existente e um fator de risco para CP? Apresentamos 2 pacientes com carcinoma ductal de pâncreas (CDP) e DM. Em um deles a hiperglicemia ocorreu simultaneamente com o desenvolvimento do tumor e no outro o DM precedeu de vários anos o aparecimento da neoplasia. A relação existente entre DM e CDP é discutida, tendo-se concluído que tanto o CDP leva ao DM, como o DM pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de CDP. Sugerimos a adoção de algumas condutas para a investigação de CP quando diante de um grupo especial de pacientes com DM. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:696-703**)

Descritores: Diabetes mellitus; Carcinoma de pâncreas; Carcinoma ductal; Amilina

ABSTRACT

Diabetes Mellitus and Pancreatic Ductal Carcinoma.

Although the association between diabetes mellitus (DM) and pancreatic carcinoma (PC) is well established, the nature of this relationship still remains unknown. Two relevant questions exist: 1) Is DM a consequence of PC? 2) Is DM a previous condition and a risk factor for PC? Two patients with pancreatic ductal carcinoma (PDC) and DM are presented. In one, hyperglycemia occurred simultaneously to the development of the tumor and in the other, DM preceded the neoplasia for several years. The relation between DM and PDC is discussed and it is concluded that PDC may either lead to DM or, conversely, DM might be a risk factor for the development of PDC. We suggest that in some conditions, patients with DM should be investigated to exclude PDC. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/6:696-703**)

Keywords: Diabetes mellitus, Pancreatic carcinoma; Ductal carcinoma; Amylin

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

CASO 1: MULHER DE 77 ANOS, com poliúria e polidipsia há 6 meses. Há 2 anos, exames de rotina não revelaram a presença de diabetes (DM). Antecedentes familiares: mãe diabética. Avaliação laboratorial reali-

*Recebido em 02/01/02
Revisado em 24/06/02
Aceito em 30/08/02*

Data da Reunião: 18 de outubro de 2001

Local da Reunião: Disciplina e Serviço de Endocrinologia e Metabologia, HCF-MUSP.

zada há 5 meses confirmou a suspeita de DM e tratamento com sulfoniluréia foi iniciado. Apesar de controle alimentar rigoroso e aderência à medicação, não houve melhora do DM e a paciente mostrava perda de peso discreta. Há 60 dias, apresentou quadro de dor moderada em andar superior do abdômen e, há 30 dias, desenvolveu icterícia e prurido corporal. Exame físico: Icterícia e discreta queda do estado geral. P: 80bat/min; PA: 140/80mmHg; IMC: 26kg/m².

Avaliação laboratorial: Glicemia: 230mg/dl; Hemoglobina glicosilada: 9% (VN: 3,5 a 5); bilirrubinas totais: 5mg/dl (indireta: 1,5mg/dl; direta: 3,5mg/dl); CEA: 6µg/L (VN: até 3µg/L); CA19-9: 3240U/ml (VN: <37U/ml). Avaliação radiológica: US abdominal: aumento do volume da cabeça do pâncreas; TC de abdômen: tumor de 3cm na cabeça do pâncreas (figura 1).

Durante cirurgia exploradora foi possível apenas biópsia e derivação biliar. Com o diagnóstico de adenocarcinoma de pâncreas, a paciente está sendo submetida a quimioterapia. Como não houve melhora do DM após a cirurgia, atualmente está em uso de insulina.

CASO 2: Mulher de 65 anos, com DM tipo 2 há 7 anos, controlado com sulfoniluréia. Obesidade, hipertensão e dislipidemia há vários anos. Há 6 meses, apresentando perda de peso progressiva, tendo perdido 12kg neste intervalo e, há 3 meses, com quadro de astenia, epigastralgia e anorexia.

A avaliação laboratorial revelou piora do controle metabólico, com glicemia: 299mg/dl e hemoglobina glicosilada: 13,4% (VN: 5,5 a 8,5). Avaliação radiológica: TC de abdômen: tumor na cabeça do pâncreas e metástases ganglionares.

O tumor foi considerado inoperável e a paciente iniciou tratamento quimioterápico. Não houve melhora do DM após a cirurgia.

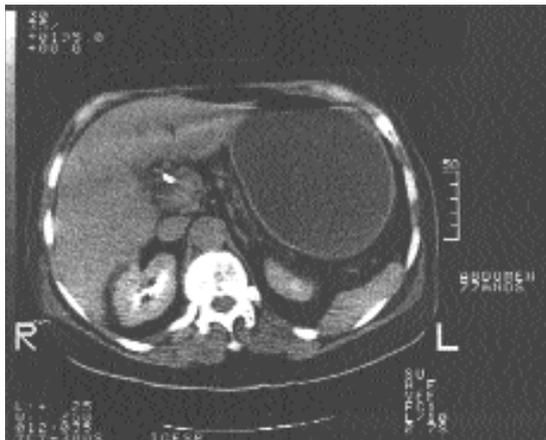


Figura 1. Tomografia computadorizada de abdômen: tumor de 3cm na cabeça do pâncreas.

DISCUSSÃO

Esses dois casos são exemplos da associação DM e carcinoma de pâncreas (CP). Entretanto, a relação temporal entre as duas patologias foi diferente nas duas pacientes: na 1^a. o DM antecedeu o diagnóstico do CP por 3 meses e, na 2^a. o DM já existia 7 anos antes do diagnóstico do CP, com piora do controle metabólico após a instalação da neoplasia.

O CP é a 5^a causa de morte por malignidade nos EUA (1). Cerca de 28.000 pessoas por ano morrem em decorrência dessa patologia. A sobrevivência média dos pacientes está em torno de 3 a 4 meses, sendo que 65% e 90% deles morrem 6 e 12 meses após o diagnóstico, respectivamente. Esse prognóstico sombrio do CP está ligado fundamentalmente ao diagnóstico tardio dessa condição que, na maioria dos casos, é feito quando o tumor já se estendeu além dos limites do pâncreas. Os sintomas que alertam para o diagnóstico como dor abdominal, perda de peso, icterícia e prurido aparecem numa fase avançada da doença quando, em geral, o tumor não é passível de ressecção cirúrgica. Mesmo após cirurgias supostamente curativas, em 85% dos pacientes a neoplasia recorre após a retirada, aparentemente total, do tumor primário (2).

Todos os esforços são feitos no sentido de se tentar fazer o diagnóstico de CP em fase inicial da doença. Deve-se tentar responder às duas indagações feitas inicialmente, com o propósito de auxiliar na detecção precoce de uma doença que é invariavelmente fatal quando diagnosticada tardiamente. Se o DM é manifestação do CP, em quais pacientes diabéticos o médico deve suspeitar desse diagnóstico? Por outro lado, se o DM é fator de risco para o CP, quais portadores de DM devem ser rastreados para o diagnóstico de CP?

Vamos agora mostrar evidências da literatura que falam a favor das duas possibilidades colocadas para, finalmente, concluirmos que elas não são mutuamente exclusivas.

Carcinoma de Pâncreas como causa de DM

Em 1994 foi publicado resultado de estudo multicêntrico, realizado na Itália, no qual foram estudados dois grupos de pacientes: um deles com CP e o outro, controle, constituído por pacientes com doenças sem comprometimento sistêmico (hérnia abdominal, doenças dermatológicas, doenças de ouvido, nariz e garganta) (3). Em cada grupo foram avaliados 720 pacientes, pareados em relação a idade e sexo. O diagnóstico de DM foi feito segundo as recomendações da ADA (*American Diabetes Association*). Observou-se,

inicialmente, que a prevalência de DM foi de 22,8% (164/720) no grupo com CP vs. 8,3% (60/720) no grupo controle. A idade de aparecimento de DM foi semelhante nos dois grupos, a idade do diagnóstico do CP era em torno de 64 anos e os dois grupos apresentavam, com a mesma frequência, história familiar de DM. Os autores estudaram, nos dois grupos de pacientes com DM (164 com CP e 60 controles), a relação temporal existente entre o diagnóstico principal e o DM. Verificaram que no grupo CP o DM ocorreu, com maior frequência, nos dois anos que antecederam o diagnóstico do tumor. Em 40% dos 164 pacientes, o diagnóstico de DM foi feito concomitantemente com o de CP, em 56,1% dois anos antes do diagnóstico do CP, e apenas 10% dos pacientes tinham DM de duração ≥ 15 anos. No grupo controle, o DM foi diagnosticado junto com o diagnóstico principal em apenas 3,3% dos pacientes, nos dois anos que o precederam em 13,3% e, em 38,5%, ele foi feito dentro dos 15 anos que precederam o diagnóstico principal. Os autores concluíram que nos pacientes com DM o CP é mais comum e que seu diagnóstico é feito, em geral, por ocasião ou nos 2 anos que antecedem o diagnóstico do tumor. Observaram, comparando os dois grupos, um *odds ratio* para risco de DM de 3,04 (2,21-4,17) (3). Esses dados sugeriam que o DM fosse causado pelo CP.

No ano 2000, estudo realizado na Nova Zelândia, onde é alta a incidência da CP na população nativa, também concluiu que a frequência de DM é maior na população com CP (24,1%) quando comparada com grupos controles, como pacientes com carcinoma de cólon (9,5%) e com fratura de fêmur (7,8%). Eles observaram, também, que nos pacientes com CP o DM tem duração mais curta do que nos grupos controles (4).

Esses trabalhos concluem que o DM é um epifenômeno do CP. A questão que se coloca é: qual o mecanismo do DM em pacientes com CP?

Permert e cols. (5), que estudaram exaustivamente a associação entre essas duas patologias, avaliaram, num dos seus trabalhos iniciais, o metabolismo de glicose em 44 pacientes com CP e em 8 indivíduos normais. Esses autores compararam, nos dois grupos, os seguintes parâmetros: 1) TTG (teste de tolerância à glicose). O diagnóstico de DM e de intolerância à glicose foi feito segundo orientações da ADA; 2) Glicemia, insulina e peptídeo C basais; 3) Comportamento do peptídeo-C durante o *clamp* hiperglicêmico e após a injeção de glucagon; 4) Sensibilidade à insulina [calculada pelo método de DeFronzo (6)]; 5) Presença de anticorpos anti-ilhotas. Os

pacientes dos dois grupos eram comparáveis quanto a idade e sexo. Em primeiro lugar, os autores observaram que dos 44 pacientes com CP, 64% tinha DM (39% não requeria e 25% requeria insulina para o bom controle metabólico), 11% tinha intolerância à glicose e apenas 25% tinha tolerância normal à glicose. Verificaram que a presença de DM de maior ou menor gravidade, de intolerância à glicose ou de normalidade metabólica, no grupo com CP, não estava relacionada ao tamanho do tumor primário ou à presença de metástases. A determinação dos anticorpos anti-ilhotas foi negativa em todos os pacientes com CP e nos controles, sugerindo que mecanismos autoimunes não estão, provavelmente, envolvidos no desenvolvimento do DM. A determinação da insulina basal, realizada no grupo controle e no grupo com CP com tolerância normal à glicose, intolerância à glicose e DM que não requeria insulina, demonstrou níveis elevados desse hormônio no grupo DM comparado ao grupo controle e aos outros grupos. O peptídeo C basal, determinado em todos os grupos, inclusive naqueles com DM que requeriam insulina, se mostrou elevado no grupo com DM não dependente de insulina e normal nos outros grupos de pacientes e no grupo controle. Portanto, os pacientes com CP são portadores de DM com insulina e peptídeo C basais, normais ou elevados. O *clamp* hiperglicêmico, realizado com o intuito de estudar a reserva pancreática de insulina pela determinação do peptídeo C durante a infusão de insulina e glicose, revelou que, embora os níveis basais desse hormônio fossem normais ou elevados, havia prejuízo progressivamente maior da função da célula β a partir dos pacientes com tolerância normal à glicose até aqueles com DM dependente de insulina. A medida da sensibilidade periférica à insulina, calculada durante o *clamp* hiperglicêmico, revelou claramente uma diminuição da sensibilidade à insulina nos pacientes com CP e alterações no metabolismo de glicose, que piorava progressivamente com a gravidade do DM. Apenas nos pacientes com CP e tolerância normal à glicose a sensibilidade à insulina foi normal. Portanto, os autores concluem que o DM está presente na maioria dos pacientes com CP e que, embora haja comprometimento da capacidade secretória da célula beta, ele é associado a uma diminuição importante da sensibilidade periférica à insulina (5) (tabela 1).

Permert e cols. (7), no mesmo ano dessa publicação citada, avaliaram pacientes com CP, antes e depois da retirada cirúrgica completa do tumor, utilizando instrumentos semelhantes àqueles do trabalho anterior. Foram estudados 7 pacientes portadores de tumores de 2 a 3cm, passíveis de ressecção cirúrgica

Tabela 1. Diabetes mellitus (DM) e carcinoma de pâncreas (CA P): resumo dos dados obtidos por Permert e cols. (5,7,8).

Pacientes	DM	PC (basal)	S.Ins.	Amilina	DM pós-cir.	PC pós-cir.	S.Ins. pós-cir.	Amilina pós-cir.
Carcinoma de pâncreas	60% a 64%	›	¼	elevada	melhora/ desapearimento	diminuição	aumento	diminuição
Normais	0%	▣	▣	▣	-	-	-	-
Outros carcinomas	0%	▣	-	▣	-	-	-	-

PC: peptídeo C; S. Ins.: sensibilidade à insulina; pós-cir.: após cirurgia de CA de pâncreas;
▣: normal; ›: elevado; ¼: diminuído.

total, e observou-se os seguintes resultados: 1) O DM estava presente, antes da cirurgia, em 6 dos 7 pacientes, sendo que 4 deles requeriam insulina para o bom controle metabólico; 2) Após a retirada do tumor, apenas 4 pacientes permaneciam diabéticos, sendo que dois passaram a ser controlados com o uso de anti-diabéticos orais e apenas dois continuavam recebendo insulina, em doses inferiores àquelas utilizadas antes da cirurgia; os dois pacientes, que tinham DM controlados por hipoglicemiantes orais antes da cirurgia, tiveram normalização da glicemia, sem o uso de medicamentos, após a ressecção do tumor; 3) A avaliação do peptídeo-C basal antes e depois da cirurgia demonstrou queda nos níveis desse hormônio, apesar da melhora do controle metabólico, e o cálculo da sensibilidade à insulina durante o *clamp* hiperglicêmico revelou melhora acentuada desse parâmetro após a retirada do tumor de pâncreas (tabela 1). Esses dados reforçavam a conclusão, que os autores já haviam feito no trabalho anterior, de que o DM associado ao CP é um DM fundamentalmente insulino-resistente, e que a retirada do CP faz desaparecer o fator que provoca resistência à insulina (7).

Portanto, os pacientes com CP são portadores de um tipo de DM semelhante ao do indivíduo obeso, apesar de não serem sistematicamente obesos, sendo, ao contrário, na maioria das vezes, magros.

Quatro anos após esses trabalhos iniciais Permert e cols. (8) publicaram novo estudo no qual verificaram a secreção de vários hormônios pancreáticos, incluindo a amilina, em jejum e durante *clamp* hiperglicêmico. Estudaram pacientes com CP e controles (portadores de outras malignidades do tipo CA de cólon, pulmão e fígado e indivíduos normais). Foram avaliados 30 pacientes com CP, antes e depois da ressecção cirúrgica completa do tumor. Os pacientes dos vários grupos eram comparáveis quanto a idade e sexo, e o diagnóstico de DM foi feito segundo as recomendações da ADA. Observou-se, inicialmente, que 70% dos pacientes com CP tinha alterações no metabolismo da glicose (60%

deles eram diabéticos que requeriam ou não insulina para o bom controle metabólico e 10% tinham intolerância à glicose) e 30% tinha TTG normal. No grupo controle todos tinham TTG normal. A avaliação do peptídeo-C e da amilina, em jejum e durante o *clamp* hiperglicêmico, demonstrou aumento desses dois hormônios nos pacientes com CP comparados aos pacientes do grupo controle. Essa elevação da amilina era maior nos pacientes com CP e DM. Após a cirurgia do carcinoma havia, além da melhora do DM, que se acompanhava da diminuição do peptídeo C, queda acentuada da amilina (8) (tabela 1).

A amilina, ou IAPP, é um polipeptídeo pancreático secretado normalmente em quantidades equimolares à insulina, em resposta à elevação da glicemia; ocasionalmente ela é secretada de forma independente da insulina. Estudos de hibridização *in situ* de tecido pancreático normal peritumoral, retirado durante cirurgia de CP, têm mostrado excesso de RNA mensageiro de amilina nas ilhotas peri-tumorais. A amilina inibe a síntese de glicogênio hepático e provoca resistência periférica à insulina e, portanto, é um hormônio diabetogênico (9).

Portanto, os dados obtidos nesses trabalhos sugerem que a amilina talvez seja a responsável pelo estado de resistência à insulina observado nos pacientes com CP.

Em 1998, os autores já citados, em colaboração com outros grupos, estudaram a produção *in vitro* de insulina e amilina em cultura de células beta isoladas e em cultura composta de células beta e de células de CP (10). Foi avaliado o efeito das células do CP na quantidade intracelular de amilina e insulina das células beta, por meio de estudo imunohistoquímico e da dosagem de amilina e insulina no meio de cultura. Observou-se que, quando as células beta são cultivadas isoladas, elas produzem amilina e insulina, e esta produção é tanto maior quanto maior o tempo que permanecem em cultura. Quando as células beta são cultivadas junto com as células de CP ocorre um aumen-

to significativo da produção de amilina, mas não da insulina. Os autores concluem que o CP produz um fator que estimula seletivamente a secreção de amilina pelas células beta das ilhotas pancreáticas (10).

Todos esses trabalhos demonstram que o CP pode desencadear DM. O mecanismo pelo qual isto ocorre parece estar relacionado à produção de um fator (ou fatores) pelo CP, que aumenta a produção, pelas células beta da ilhota pancreática, de um composto (ou compostos) que causa resistência a insulina. Um desses compostos parece ser, sem dúvida, a amilina, embora possam existir outros ainda não identificados.

Diabetes como Fator de Risco para Carcinoma de Pâncreas

Vamos discutir agora um outro lado da relação existente entre CP e DM, apresentando alguns estudos que demonstram que o DM pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do CP.

Estudo prospectivo realizado na Suécia em 1995 avaliou a presença de CP em 130.000 diabéticos, que foram acompanhados entre 1960 e 1980. Os pacientes eram portadores de DM tipo 2 com duração ≥ 2 anos. A presença dessa patologia também foi avaliada na população não diabética, e realizou-se um cálculo baseado na relação entre a taxa observada de CP na população diabética sobre a taxa observada na população geral (SIR = *standardized incidence ratio*). Observou-se 650 casos de CP na população diabética e o número SIR foi de 1,93 (1,78 a 2,08), próximo de 2, mostrando que o DM é fator de risco para CP. Os autores chamam a atenção para o fato de que, embora o SIR seja maior (2,13) nos pacientes com DM de curta duração (2 a 4 anos), ele ainda permanece de 1,73 nos pacientes com DM de duração ≥ 10 anos (11).

Outros estudos também têm demonstrado com bastante clareza que o DM é fator predisponente para CP. Trabalho publicado no JAMA em 1995 (12), em que os autores fizeram uma metanálise de 20 estudos prévios sobre a relação DM tipo 2 e CP, revela que 18 deles mostraram risco relativo >1 para CP na população diabética (12).

Portanto, ficou razoavelmente estabelecido que, além do CP poder induzir o DM, como já discutimos previamente, ele pode ser induzido pela presença de DM tipo 2. Novamente a pergunta óbvia decorrente dessa observação é: qual seriam os mecanismos envolvidos nesta predisposição?

Estudos realizados em *hamster* com CP induzido pela injeção de nitrozamida, um conhecido indutor do aparecimento de carcinomas ductais de pâncreas nesses animais, já havia verificado que animais alimen-

tados com dieta rica em gordura desenvolvem com maior facilidade este carcinoma, após receberem a droga. A dieta referida conduz a um estado de resistência periférica à insulina e à hiperplasia das ilhotas, sugerindo que as células beta possam estar envolvidas na gênese do CP (13).

Trabalho recente, publicado em 2001 com o título "Prevenção do Câncer de Pâncreas em Hamster, pela Metformina" (14), define com muita elegância o papel que a resistência à insulina e a conseqüente hiperplasia das células beta da ilhota têm no desenvolvimento do carcinoma ductal do pâncreas (14). Os autores estudaram dois grupos de animais: um alimentado com dieta normal e outro com dieta rica em gordura. Verificaram que, após 8 semanas, os dois grupos tinham o mesmo nível de glicemia, mas aqueles alimentados com dieta rica em gordura apresentavam insulina basal elevada quando comparados com o grupo controle, o que é indicativo da presença de um estado de resistência à insulina. Os autores dividiram os animais alimentados com dieta rica em gordura em dois subgrupos: um deles recebeu metformina e o outro nenhuma medicação. Após 4 semanas aqueles tratados com metformina tinham insulina semelhante ao grupo controle (alimentado com dieta normal) e bastante inferior à daqueles alimentados com a dieta rica em gordura. A histologia do pâncreas dos três grupos de animais, controle, dieta rica em gordura + metformina e dieta rica em gordura sem metformina, revelou que os dois primeiros tinham tamanho de ilhotas pancreáticas e número de células beta da ilhota bastante semelhantes, enquanto que o último grupo tinha aumento acentuado no tamanho das ilhotas e um número maior de células beta. Os dois grupos de animais alimentados com dieta rica em gordura, com e sem metformina, receberam nitrozamida e, após 42 semanas, foram sacrificados para a pesquisa de carcinoma ductal de pâncreas. Verificou-se que 43% dos animais alimentados com dieta rica em gordura e nenhum daqueles alimentados com este tipo de dieta, mas tratados com metformina, desenvolveram câncer de pâncreas. Este trabalho demonstrou que uma droga que reduz a resistência à insulina previne o desenvolvimento do carcinoma (14). O editorial, referente a este artigo e publicado no mesmo número da revista, chama a atenção para o fato de que os vários benefícios da correção do estado de resistência à insulina, que não são poucos, vão além daqueles já conhecidos e podem incluir um efeito profilático no desenvolvimento dos tumores ductais do pâncreas (15).

É interessante chamar a atenção para o seguinte fato: a destruição das células beta induzida por drogas,

em animais de experimentação, impede que a nitrosamina provoque o desenvolvimento do carcinoma (16,17). Isto, somado ao fato de que os pacientes que desenvolvem tumor são portadores de DM tipo 2, sugere que o desenvolvimento do tumor requer a presença e talvez a hiperplasia das células da ilhota.

Um possível mecanismo para a ocorrência maior do carcinoma ductal em DM tipo 2 poderia estar relacionado à hiperinsulinemia pancreática. Poderia haver maior geração local de IGF-1, que atuaria como fator mitogênico, ou a própria insulina poderia ser o promotor da transformação neoplásica (18). Algumas hipóteses podem ser levantadas: 1) As células neoplásicas teriam expressão aumentada de receptores para IGF-1 e o aumento de insulina local poderia estimular seu crescimento; 2) A hiperinsulinemia e/ou o aumento de IGF-1 local poderia promover a proliferação de células portadoras de mutações em oncogenes ou em genes supressores de tumor.

CONCLUSÕES

O principal problema atual, principalmente para os endocrinologistas que tratam rotineiramente de pacientes diabéticos, é responder à seguinte questão: Qual a população diabética que deve ser rastreada para o diagnóstico de CP? Se com esse rastreamento conseguirmos fazer o diagnóstico precoce desta patologia, que tem péssimo prognóstico quando diagnosticada tardiamente, estaremos contribuindo definitivamente para a cura de uma doença potencialmente letal.

A análise cuidadosa dos pacientes com DM e CP tem revelado que a instalação do DM, embora possa permitir o diagnóstico precoce do carcinoma, é, na maioria das vezes, um sinal tardio da malignidade, como ficou bem demonstrado na apresentação do caso 1. De qualquer forma, o DM de início recente pode ser o primeiro alerta para o diagnóstico de carcinoma ductal de pâncreas. Quais seriam as características desse DM que levantariam a suspeita de CP? Embora ainda não tenhamos uma resposta para esta pergunta, podemos sugerir que sejam investigados os seguintes pacientes: 1) DM tipo 2, sem história familiar de DM; 2) DM tipo 2, de início tardio, como o caso 1; 3) DM tipo 2, de início recente, que não é bem controlado com as medidas dietéticas e terapêuticas de rotina; 4) DM tipo 2, com perda de peso importante; 5) DM tipo 2, de longa duração com piora brusca do controle metabólico, como o caso 2; 6) DM tipo 2, não obeso; 7) DM associado a sintomas de dor abdominal e/ou icterícia.

Como deve ser feito o rastreamento do CP? À medida que conhecermos os fatores moleculares que determinam a carcinogênese, eles poderão ser utilizados na detecção precoce do carcinoma. Dessa forma, coleta de suco duodenal e pancreático ou de fezes para se pesquisar a presença de mutações ativadoras de oncogene ou de mutações em genes supressores de tumor poderão ser realizadas. A identificação de marcadores tumorais no sangue periférico, como o CA19-9 e o CEA, é uma medida bastante disponível e fácil de ser executada, porém não tem uma sensibilidade de 100%. A determinação rotineira da amilina também pode ter um papel importante no rastreamento. Como já foi discutido, a amilina está muito elevada nos pacientes com CP, especialmente naqueles com DM, mas a sua sensibilidade para o diagnóstico de carcinoma ductal parece ser menor do que a determinação do Ca19-9 (19). À medida que são identificados outros fatores pancreáticos responsáveis pelo desencadeamento do DM ou outros marcadores tumorais, eles poderão ser utilizados na detecção precoce do CP. O estudo radiológico é, atualmente, o meio mais utilizado no rastreamento, sendo a TC e a US endoscópica consideradas os métodos mais sensíveis no diagnóstico (2,20,21).

No futuro, quando conhecermos os mecanismos pelos quais o DM predispõe ao CP e, em função disso, pudermos identificar bioquimicamente, em sangue periférico, a presença dos fatores de risco, o rastreamento dessa malignidade poderá se tornar rotineiro nos pacientes com DM tipo 2. Atualmente, como não temos a identificação desses marcadores, ainda não foi estudada a relação custo/benefício de se rastrear essa população.

Voltando às dúvidas colocadas inicialmente, de qual seria a natureza da relação existente entre CP e DM, temos certeza de que podemos responder afirmativamente às duas questões: 1) O DM é decorrente do CP? 2) O DM é fator de risco para o CP?

DISCUSSÃO ABERTA

Prof. Dr. Bernardo L. Wajchenberg (Professor Emérito da Faculdade de Medicina da USP): Ainda não vi nenhum paciente diabético com CP. Nos trabalhos que você citou existe aumento de peptídeo-C basal, mas existe uma baixa reserva pancreática, mostrando que não existe só resistência periférica à insulina como causa do DM. Como a amilina tem papel importante no esvaziamento gástrico, poderíamos estudar esse fenômeno nos pacientes com CP. Isto já foi feito?

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Existem casos já descritos no nosso Serviço e, principalmente, no Serviço de Cirurgia de Pâncreas desse hospital, além de inúmeras descrições na literatura. O DM parece ser provocado por uma diminuição importante da sensibilidade periférica à insulina, mas isto não exclui a presença de uma baixa reserva pancreática concomitante. É importante salientar que, quando se retira o tumor, a sensibilidade à insulina melhora e o DM melhora ou desaparece. Isto sugere um papel importante da resistência na gênese do DM. Não vi nenhum estudo do esvaziamento gástrico em pacientes com CP.

Prof. Dr. Bernardo L. Wajchenberg: O DM parece ser semelhante ao DM tipo 2 clássico.

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Sim. Entretanto eles têm uma amilina muito elevada, que parece ser responsável pelo estado de resistência à insulina. O DM tipo 2 não tem elevação na amilina circulante.

Prof. Dr. Bernardo L. Wajchenberg: A amilina é estudada há muitos anos em DM tipo 2, e existem vários trabalhos demonstrando depósito de amilina nas células pancreáticas.

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: A amilina é um marcador tecidual no DM tipo 2. Nos pacientes com CP, estudos de hibridização *in situ* mostram que o RNA mensageiro para a amilina é mais abundante nas células da ilhota perto do tumor e está presente em menor quantidade naquelas que estão mais distantes. Por outro lado, estudos imunohistoquímicos demonstram que a quantidade de amilina dentro das células beta é menor quanto mais próxima a ilhota está do tumor. É como se a ilhota peritumoral produzisse e liberasse, com maior intensidade, a amilina. Como já dissemos, talvez o tumor produza algum fator indutor da produção e liberação de amilina.

Prof. Dr. Bernardo L. Wajchenberg: Vários estudos demonstram que dieta rica em gordura está associada ao aumento de câncer. Uma droga que diminuísse a resistência periférica, como a metformina, poderia realmente ter um papel benéfico. Já foi estudado o efeito de outras drogas que melhoram a resistência à insulina, como as glitazonas?

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Não vi trabalhos com outras drogas.

Prof. Dr. Geraldo Medeiros-Neto (Professor Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia FMUSP): Existe algum papel para a US abdominal no rastreamento de CP?

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Aparentemente não. A US transabdominal não é um bom exame para a identificação precoce do tumor. O melhor exame parece ser a TC helicoidal de abdômen,

com cortes finos na região do pâncreas, e a US endoscópica. Como 80% dos carcinomas ductais estão na cabeça do pâncreas, a US endoscópica é superior à transabdominal, mas este não é um exame rotineiro de rastreamento. Certamente, a TC é mais adequada no rastreamento.

Dr. Luiz Roberto Salgado (Médico Assistente-Doutor do Serviço de Endocrinologia e Metabologia HCFMUSP): Existe associação de tromboembolite migratória com CP. Já se conhecem os mecanismos que induzem esse fenômeno?

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Vários carcinomas se associam a fenômenos tromboembólicos, mas eu desconheço os mecanismos.

Prof. Dr. Walter Bloise (Professor Livre-Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia HCFMUSP): Sempre tive a preocupação de identificar carcinoma em paciente diabético, em função de um caso que eu acompanhei de DM precedendo o diagnóstico de CP. A US não detectou o tumor, e o melhor exame parece ser a TC. É interessante supor os mecanismos pelos quais o DM é fator de risco para CP. Talvez a hiperplasia das células da ilhota condicionem o aparecimento de células tumorais.

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: É muito interessante observar, no estudo histológico dos carcinomas ductais, a presença de células beta no meio do CA. Talvez isto esteja ligado ao possível envolvimento das células beta na gênese do tumor.

Prof. Dr. Daniel Giannella-Neto (Professor Livre-Docente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia HCFMUSP): O DM no CP é um modelo clínico de uma situação multifatorial, na qual temos um processo expansivo grave, que requer um diagnóstico precoce. Talvez a indução de carcinoma no DM tipo 2 se deva a concentrações elevadas de insulina e, conseqüentemente, de IGF-1 no ambiente pancreático. Depois do IGF-1, a insulina é o fator mitogênico mais importante, do ponto de vista local. Poderíamos ter a indução de tumorigênese por mutações nas células ductais e a presença de fatores mitogênicos, como o IGF-1 e insulina, promoveriam o crescimento dessas células. A resistência à insulina promoveria essa maior produção local de insulina, que seria indutora de proliferação celular.

Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça (Professora Associada da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia FMUSP): Os tumores neuroendócrinos do pâncreas estariam associados ao DM ou resistência à insulina?

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Tudo que nós discutimos aqui refere-se aos carcinomas ductais

de pâncreas. Como todos sabemos, os tumores neuroendócrinos podem estar associados a DM quando produzem hormônios diabetogênicos, como a somatostatina e glucagon.

Profa. Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça: A insulina, como disse o Dr. Daniel, poderia estar envolvida no desenvolvimento do tumor. Será que o DM tipo 1 hiperinsulinizado teria maior risco?

Dra. Maria Adelaide A. Pereira: Sabemos que o DM tipo 1 não tem maior risco de desenvolver CP, ao contrário do DM tipo 2. Como já comentamos durante a exposição, animais que receberam streptozotocina com conseqüente destruição das células beta, são protegidos da indução do tumor pelo uso da droga carcinogênica. Parece que o CP desenvolve-se em pacientes que têm hiperplasia de células beta na ilhota. O Dr. Daniel está se referindo ao papel importante da hiperinsulinemia local, pancreática, não sistêmica.

Prof. Dr. Daniel Giannella-Neto: Gostaria de chamar a atenção para o fato de que a célula beta advém dos canaliculos e, portanto, tem a mesma origem das células ductais e das células do CA. Existe uma célula progenitora comum que dá origem a todas as células.

REFERÊNCIAS

1. Annual Cancer Statistics Review. **National Cancer Institute 1990**;1973-87.
2. Rosewicz S, Wieddenmann B. Pancreatic carcinoma. **Lancet 1997**;349:485-9.
3. Gullo L, Pezilli R, Morselli-Labate AM, and The Italian Pancreatic Cancer Study Group. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. **N Engl J Med 1994**;331:81-4.
4. Frye JNR, Inder WJ, Dobbs BR, Frizelle FA. Pancreatic cancer and diabetes: Is there a relationship? A case-controlled study. **Aust NZ J Surg 2000**;70:722-4.
5. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. **Eur J Surg 1993**;159:101-7.
6. De Fronzo RA, Tobin TD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol 1979**;237:214-32.
7. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, von Schenck H, Arnquist HJ, Larsson J. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. **Br J Surg 1993**;80:1047-50.
8. Permert J, Larsson J, Fruin AB, Tatemoto K, Herrington MK, von Schenck H, et al. Islet hormone secretion in pancreatic cancer patients with diabetes. **Pancreas 1997**;15:60-8.
9. Permert J, Larsson J, Westermark GT, Herrington MK, Christmanson L, Pour PM, et al. Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. **N Engl J Med 1994**;330:313-8.
10. Ding X, Flatt PR, Permert J, Adrian TE. Pancreatic cancer cells selectively stimulate islet b cells to secrete amylin. **Gastroenterology 1998**;114:130-8.
11. Chow WH, Gridley G, Nyrén O, Linet MS, Ekblom A, Fraumeni JF, et al. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: A Nationwide Cohort Study in Sweden. **J Natl Cancer Inst 1995**;87:930-1.
12. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. **JAMA 1995**;273:1605-9.
13. Kasakoff K, Cardeza T, Liu J, Adrian TE, Bagchi D, Bagchi M, et al. Effects of voluntary physical exercise on high-fat diet-promoted pancreatic carcinogenesis in hamster model. **Nutr Cancer 1996**;26:265-79.
14. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah J, Ulrich A, Standop J, Ding XZ, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. **Gastroenterology 2001**;120:1263-70.
15. Diehl AM. Sugar pills for Pancreatic Cancer: The benefits of becoming (insulin) sensitive. **Gastroenterology 2001**;120:1291-6.
16. Pour PM, Donnelly K, Stepan K. Modification of pancreatic carcinogenesis in the hamster model. Inhibitory effect of alloxan. **Am J Pathol 1983**;110:310-4.
17. Bell RH, Sayers HJ, Pour PM, Ray MB, McCullough PJ. Importance of diabetes in inhibition of pancreatic cancer by streptozotocin. **J Surg Res 1989**;46:515-9.
18. DeMeo M. Pancreatic cancer and sugar diabetes. **Nutr Rev 2001**;59:112-5.
19. Chari ST, Klee GG, Miller LJ, Raimondo M, DiMagno EP. Islet amyloid polypeptide is not a satisfactory marker for detecting pancreatic cancer. **Gastroenterology 2001**;121:640-1.
20. Noy A, Bilezikian JP. Diabetes and pancreatic cancer: clues to the early diagnosis of pancreatic malignancy. **J Clin Endocrinol Metab 1994**;79:1223-31.
21. DiMagno EP, Reber HA, Tempero MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Gastroenterology 1999**;117:1464-84.

Endereço para correspondência :

Maria Adelaide A. Pereira
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
PAMB, 8º andar, Bloco 3
05403-000 São Paulo, SP
Fax: (11) 3088-6964
e.mail: slmnendoc@hcnet.usp.br