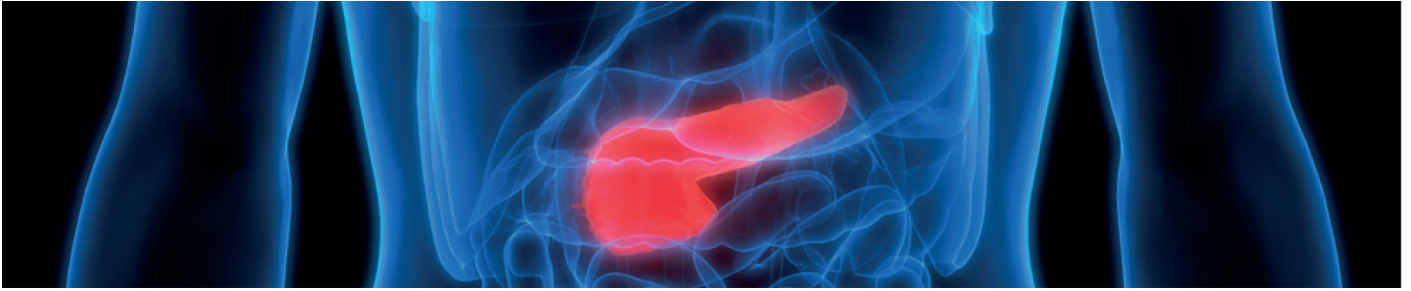


Revisión bibliográfica



Diabetes *mellitus* tipo 2 y cáncer de páncreas: Una revisión de los mecanismos epigenéticos emergentes

Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer: a review of emerging epigenetic mechanisms

DOI 10.65183/revind.e16.08

Yoredy Sarmiento Andrade ^{1A}; Arelis Sarango Jaramillo ^{1B}¹ Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica Particular de Loja, Loja-Ecuador

Fecha recepción: 05-02-2026

Fecha aceptación: 01-04-2026

Fecha publicación: 30-04-2026

RESUMEN


La diabetes *mellitus* tipo 2 y el cáncer de páncreas mantienen una relación bidireccional compleja, donde la disfunción metabólica actúa como un motor crítico de la oncogénesis. Mediante una revisión narrativa de 27 artículos de estudios epidemiológicos y moleculares publicados entre 2020 y 2025, esta investigación sintetiza los mecanismos fisiopatológicos y epigenéticos que vinculan a estas patologías. Los resultados confirman que el entorno diabético definido por hiperglucemia crónica, hiperinsulinemia y un estado proinflamatorio configura un nicho procarcinogénico mediante la activación del eje IGF-1 y vías de señalización como NF-κB y STAT3. Se destaca el rol mediador de la reparación epigenética, donde la metilación aberrante de genes reparadores del ADN y la pérdida de plasticidad celular traducen el estrés metabólico en inestabilidad genómica. Asimismo, se resalta la importancia clínica de la diabetes de nueva aparición como un marcador temprano de malignidad subyacente. El aporte fundamental de este trabajo radica en la identificación y consolidación de biomarcadores epigenéticos y transcriptómicos emergentes que permiten estratificar el riesgo oncológico en pacientes diabéticos con mayor precisión que los criterios clínicos convencionales. La evidencia integrada ofrece nuevas perspectivas para el desarrollo de estrategias de vigilancia activa y terapias dirigidas para que interrumpan los circuitos moleculares responsables de la transición desde el fenotipo metabólico hacia la neoplasia pancreática, para abordar una necesidad urgente para el pronóstico precoz y la intervención oportuna en poblaciones vulnerables.

PALABRAS CLAVE:

Diabetes, epigenética, cáncer de páncreas

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer have a complex bidirectional relationship, in which metabolic dysfunction acts as a critical driver of oncogenesis. Through a

A. E-mail: ybsarmiento@utpl.edu.ec
 ORCID iD: 0000-0002-4343-7793B.  ORCID iD: 0000-0002-1122-6852

narrative review of 27 articles from epidemiological and molecular studies published between 2020 and 2025, this research synthesizes the pathophysiological and epigenetic mechanisms that link these pathologies. The results confirm that the diabetic environment, defined by chronic hyperglycemia, hyperinsulinemia, and a proinflammatory state, creates a procarcinogenic niche through the activation of the IGF-1 axis and signaling pathways such as NF-κB and STAT3. The mediating role of epigenetic repair is highlighted, where aberrant methylation of DNA repair genes and loss of cellular plasticity translate metabolic stress into genomic instability. Likewise, the clinical importance of new-onset diabetes as an early marker of underlying malignancy is emphasized. The fundamental contribution of this work lies in the identification and consolidation of emerging epigenetic and transcriptomic biomarkers that allow for more accurate stratification of oncological risk in diabetic patients than conventional clinical criteria. The integrated evidence offers new perspectives for the development of active surveillance strategies and targeted therapies to disrupt the molecular circuits responsible for the transition from metabolic phenotype to pancreatic neoplasia, addressing an urgent need for early prognosis and timely intervention in vulnerable populations.

KEYWORDS (MeSH):
Diabetes, epigenetics,
pancreatic cancer.

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) es un trastorno complejo y multisistémico del metabolismo de los carbohidratos, caracterizado por hiperglucemia y una secreción inadecuada de insulina por las células β pancreáticas⁽¹⁾. La DM2 constituye el 91,2% de los casos de diabetes y se prevé que la prevalencia mundial de esta afección podría aumentar a 7862 personas por cada 100 000 habitantes para el año 2040^(2,3), pero es probable que aumente aún más impulsada por el envejecimiento poblacional, la obesidad y el sedentarismo según diversos estudios⁽²⁾.

El cáncer de páncreas (CP) constituye una de las neoplasias con peor pronóstico a nivel mundial; ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte por cáncer en ambos sexos según datos del GLOBOCAN 2022⁽⁴⁾. A pesar de los avances en la identificación de los factores de riesgo y en las estrategias terapéuticas, la incidencia y mortalidad continúan en ascenso, con proyecciones alarmantes hacia 2040^(5,6). En Ecuador, esta enfermedad ocupa el décimo lugar en mortalidad oncológica con 692 fallecimientos reportados en 2022⁽⁶⁾. Al momento del diagnóstico, aproximadamente la mitad de los pacientes presenta metástasis, entre un 10% y 15% tiene un tumor localizado resecable quirúrgicamente, mientras que el 30% a 35% restante padece una enfermedad localmente avanzada debido a que los síntomas son poco claros y faltan recomendaciones para su detección⁽⁷⁾.

Entre los factores implicados en la carcinogénesis del páncreas se encuentran el tabaquismo, la obesidad, los antecedentes familiares de cáncer, la pancreatitis, el

abuso de alcohol y la DM2^(5,8). Algunos estudios de cohortes muestran que la DM2 y el CP tienen factores de riesgo comunes; la DM2 puede provocar CP y, a la inversa, el CP también puede ser responsable de la aparición de diabetes⁽²⁾. Se han estudiado algunos biomarcadores como la insulina en ayunas y proteínas circulantes, los cuales podrían actuar como mediadores^(9,10). La evidencia sugiere que no son causales directas, sino reflejo del compromiso metabólico alterado de la DM2^(9,10), entre ellos, 1) la metilación, en más de 31 800 sitios diferenciales del ADN⁽¹¹⁾ con daño en las cascadas de señalización de MAPK y de calcio que altera la secreción de insulina⁽¹¹⁾, y 2) la aceleración de la senescencia de las células endoteliales, las cuales adquieren un fenotipo secretor caracterizado y liberan factores como la proteína INHBB, implicada en la progresión y malignidad del cáncer pancreático⁽¹²⁾.

Estos mecanismos aún no esclarecidos, contribuyen a la malignización pancreática⁽¹³⁾. Por ello, es necesario profundizar en el estudio de marcadores tempranos de riesgo oncológico que vinculan la DM2 y el CP⁽¹³⁾. Entre los cuales se han identificado: 1) el aumento de la O-GlcNAcilación inducida por la hiperglucemia crónica, que afecta la ribonucleótido reductasa (RRM1), que induce estrés en el ADN y produce mutaciones oncogénicas en el gen KRAS^(2,14), y 2) la activación de la vía de señalización del TGF-β, que disminuye la expresión de la E-cadherina en las células de los conductos pancreáticos que favorece la invasión celular, el crecimiento del tumor e incluso la metástasis⁽²⁾. Este conocimiento abre la posibilidad de desarrollar estrategias de prevención y diagnóstico en individuos diabéticos.

Métodos

Para esta revisión se consultaron las bases de datos PubMed/MEDLINE, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), Scopus y Cochrane Library por su relevancia científica. La estrategia de búsqueda se basó en el uso de descriptores MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), junto con términos libres relacionados con la diabetes *mellitus* tipo 2, el cáncer de páncreas. Además, se utilizaron operadores booleanos para establecer los mecanismos epidemiológicos, moleculares y epigenéticos involucrados. Asimismo, se incluyeron publicaciones originales, como ensayos clínicos y estudios observacionales y experimentales disponibles en cualquier idioma y publicados entre los años 2020 y 2025.

Se excluyeron tesis, editoriales, revisiones narrativas o sistemáticas, estudios realizados en población pediátri-

ca, investigaciones centradas en tumores pancreáticos benignos u otros tipos de diabetes, así como aquellos trabajos que no respondieran al objetivo de la revisión.

Resultados y discusión

En esta investigación, se identificaron 27 estudios primarios epidemiológicos y moleculares, publicados entre 2020 y 2025, que abordan la relación entre la DM2 y el CP. La evidencia acumulada establece que la DM2 constituye un determinante relevante para el desarrollo de CP ⁽¹⁵⁾. Si bien, anteriormente, la DM2 se consideró un factor inespecífico, en la actualidad, es reconocido como un factor de riesgo biológico y metabólico central para la carcinogénesis pancreática tal como lo demuestra la Asociación Americana de Diabetes (ADA) donde señala un incremento significativo tanto en la incidencia como en la mortalidad por CP en personas con DM2 ^(1,16).

N°	Título, autor/año, DOI	Resumen de la investigación
1	<i>Association Between Diabetes and Site-Specific Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study on the Differential Role of Metabolic Profiles</i> Sarah Tsz Yui Yau, Chi Tim Hung, Eman Yee Man Leung, Ka Chun Chong, Albert Lee, Eng Kiong Yeoh. 2025. DOI: 10.1155/jdr/1271189	En un estudio de cohorte de 197 906 pacientes se determinó que el incremento de 1 mmol/L de glucosa aumenta el riesgo de cáncer de páncreas en un 8%. Los niveles bajos de LDL y triglicéridos, junto a una ALT elevada, se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar este cáncer. Se plantea una relación bidireccional donde la diabetes reciente igualmente puede ser una manifestación temprana del tumor o también conocida como diabetes tipo 3c, que se define como una diabetes secundaria a trastornos del páncreas ⁽¹⁷⁾ .
2	<i>Combining Genetic and Non-Genetic Factors to Predict the Risk of Pancreatic Cancer in Patients with New-Onset Diabetes Mellitus</i> Yu Zhou, Zhuo Wu, Liangtang Zeng, Rufu Chen. 2025. DOI: 10.1186/s12916-025-04048-4	En una cohorte de 15 063 pacientes con diabetes de nueva aparición, se detectaron 235 casos de CP, con una incidencia de 2,3/1000 personas al año. Con un modelo de predicción de riesgo, se determinó que una alta predisposición genética para cáncer aumenta la probabilidad de CP, mientras que la DM2 se asoció inversamente. El marcador combinado entre diabetes de nueva aparición y CP fue el mejor predictor genético (AUC 0,719). El modelo que integró clínica y genética fue el más preciso (C=0,823), pues mejoró discriminación y utilidad entre otros modelos, lo que permite identificar con exactitud a pacientes con alto riesgo de CP ⁽¹⁸⁾ .
3	<i>Screening of Common Genomic Biomarkers to Explore Common Drugs for the Treatment of Pancreatic and Kidney Cancers with Type-2 Diabetes Through Bioinformatics analysis</i> Alvira Ajadee, Sabkat Mahmud, Arnob Sarkar, Tasfia Noor, Reaz Ahmmed, Md Nurul Haque Mollah. 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-91875-3	Mediante análisis bioinformático, esta investigación identificó 6 biomarcadores genómicos comunes (TOP2A, BIRC5, RRM2, ALB, MUC1, E2E7) que vinculan la DM2 con el CP. La fisiopatología revela que la hiperinsulinemia crónica y el estrés oxidativo dañan el ADN y alteran el ciclo celular. Se observó que MUC1 y RRM2 presentan hipermetilación, lo que sugiere que la inflamación de la diabetes crea un entorno propicio para la proliferación celular descontrolada ⁽¹⁹⁾ .
4	<i>Effects of Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus on the Development of Pancreatic Cancer: A Nationwide Nested Case-Control Study</i> Young-eun Kim, Min Heui Yu, Chung Mo Nam, E(19)un Seok Kang. 2025. DOI: 10.4093/dmj.2024.027	Se evidenció que la diabetes de nueva aparición es el principal marcador de riesgo, con OR muy elevados en <1 año (AOR 26,54) y en DM2 (AOR 9,10). La DM2 aumenta el riesgo de CP (AOR 1,65), pero este se incrementa de forma marcada cuando coexiste con pancreatitis (-5 veces: AOR =4,7-4,9), lo que disminuye con la duración. El uso de insulina identifica subgrupos de altísimo riesgo, que alcanzan hasta 17 veces más probabilidad de CP (AOR 16,72), lo que sugiere mayor agresividad ⁽²⁰⁾ .
5	<i>Sorcina Can Trigger Pancreatic Cancer-Associated New-Onset Diabetes Through the Secretion of Inflammatory Cytokines Such as Serpin E1 And CCL5</i> Jiali Gong, Xiawei Li, Zengyu Feng, Jianyao Lou, Kaiyue Pu, Yongji Sun. 2024. DOI: 10.1038/s12276-024-01346-4	Se identifica a la sorcina como un detonante del CP asociado a diabetes reciente. Las células cancerosas sobreexpresan sorcina, lo que activa citoquinas inflamatorias (CCL5 y Serpina E1) que destruyen las células beta del páncreas, reduciendo la secreción de insulina, lo que explica por qué la aparición de diabetes en mayores de 50 años, sin factores de riesgo previos, es una señal de advertencia crítica ⁽²¹⁾ .

<p>6 <i>Transcriptome-Wide Association Study and Mendelian Randomization in Pancreatic Cancer Identifies Susceptibility Genes and Causal Relationships with Type 2 Diabetes and Venous Thromboembolism</i> Marcus CB Tan, Chelsea A Isom, Yangzi Liu, David-Alexandre Tréguët; INVENT Consortium, Lang Wu g, et al. 2024. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105233</p>	<p>A través de un estudio de aleatorización de transcriptoma y mendeliana, se determinó que el adenocarcinoma pancreático causa DM2 y no lo inverso en términos genéticos. Se identificaron genes de alto [PRC1 (OR 7,389)] y de menor riesgo [HNF4G (OR 1,09); PDX1 (OR 1,10)], en donde su alta expresión aumenta el riesgo de CP. El estudio resalta que el cáncer induce este fenotipo diabético no maligno como una consecuencia de su propia progresión y metástasis⁽²²⁾.</p>
<p>7 <i>Strengthening the Evidence for a Causal Link between Type 2 Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer: Insights from Two-Sample and Multivariable Mendelian Randomization</i> Te-Min Ke, Artitaya Lophatananon, Kenneth Muir. 2024. DOI: 10.3390/ijms25094615</p>	<p>La predisposición genética a DM2 se asocia causalmente con mayor riesgo de CP en 10,2% (OR 1,102; p=0,033) en FinnGen y 18,5% (OR 1,185; P=0,001) en UK BioBank. El efecto combinado confirmó un aumento del 13,1% de riesgo de CP (OR 1,131; IC95%: 1,052-1,216; p=0,001). El entorno proinflamatorio (IL-6, TNF-a) y la hiperinsulinemia de la diabetes estimulan el crecimiento tumoral y la inestabilidad genómica. Se confirman factores de riesgo adicionales como el tabaquismo, la pancreatitis crónica y el tipo de sangre no O⁽²³⁾.</p>
<p>8 <i>Prognostic Significance of Glucose-Lipid Metabolic Index in Pancreatic Cancer Patients with Diabetes Mellitus</i> Hailiang Wang, Shiye Ruan, Zelong Wu, Qian Yan, Yubin Chen, Jinwei Cui, et al. 2024. DOI: 10.1002/cam4.7108</p>	<p>Se evaluó el índice de metabolismo de glucosa y lípidos (GLMI) como un factor pronóstico independiente, cuyo valor elevado triplicó el riesgo de muerte (HR 2,696; IC95%: 1,828-3,976) y mostró una peor supervivencia: 162 vs. 420 días (P<0,001). Además, dicho índice presenta mejor capacidad predictiva (AUC 0,721) que otros y se relaciona con estadios avanzados, lo que evidencia que la DM2 agrava la progresión del CP⁽²⁴⁾.</p>
<p>9 <i>Predicting the Risk of Pancreatic Cancer in Women With New-Onset Diabetes Mellitus</i> Sitwat Ali, Michael Coory, Peter Donovan, Renhua Na, Nirmala Pandeya, Sallie-Anne, et al. 2024. DOI: 10.1111/jgh.16503</p>	<p>Se encontró que el riesgo de CP tras un diagnóstico de diabetes reciente es del 0,6%. El factor más influyente es la edad avanzada (promedio de 75 años en casos de cáncer). De igual forma, el inicio temprano de tratamiento con insulina se asoció fuertemente con la presencia del tumor, donde la diabetes actuó como un indicador de la disfunción pancreática subyacente⁽²⁵⁾.</p>
<p>10 <i>Associations of Diabetes, Circulating Protein Biomarkers, and Risk of Pancreatic Cancer</i> Yuanjie Pang, Jun Lv, Ting Wu, Canqing Yu, Yu Guo, Yiping Chen, et al. 2023. DOI: 10.1038/s41416-023-02533-2</p>	<p>Esta investigación de cohorte reveló que la DM2 aumenta el riesgo de CP en un 62%. El vínculo está mediado en un 37% por biomarcadores relacionados con la inflamación y la remodelación vascular (como IL-6 y CD8a). Aunque la proteómica ayuda a explicar la asociación, el estudio sugiere que la insulina elevada en ayunas es el motor principal detrás de estos cambios moleculares⁽²⁶⁾.</p>
<p>11 <i>Association Between Unstable Diabetes Mellitus and Risk of Pancreatic Cancer</i> Sitwat Ali, Michael Coory, Peter Donovan, Renhua Na, Nirmala Pandeya, et al. 2023. DOI: 10.1016/j.pan.2023.11.009</p>	<p>Se analizó la diabetes inestable y se encontró un deterioro en el control glucémico que aumenta 2,5 veces el riesgo de CP, con un pico crítico temprano: HR 5,76 a 3 meses y 4,56 a 6 meses. La necesidad de iniciar insulina tras descontrol glucémico es una señal de alto riesgo hasta 7,67 veces en los primeros 3 meses. Aunque el riesgo absoluto es bajo (36 vs 11 casos/10 000 en 3 años), estos hallazgos sugieren que la desestabilización de la DM2 es un marcador paraneoplásico temprano del CP⁽²⁷⁾.</p>
<p>12 <i>Hyperinsulinemia Acts Via Acinar Insulin Receptors to Initiate Pancreatic Cancer by Increasing Digestive Enzyme Production and Inflammation</i> Anni M.Y. Zhang, Yi Han Xia1, Jeffrey S.H. Lin1, Ken H. Chu1, Wei Chuan K. Wang, et al. 2023. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.10.003</p>	<p>Se demostró que la hiperinsulinemia actúa directamente sobre los receptores de insulina en las células acinares para iniciar el cáncer. La insulina excesiva aumenta la producción de enzimas digestivas, lo cual provoca inflamación local y lesiones precancerosas (PanIN). De forma experimental, la sobreproducción enzimática disminuyó de ~19% a 12,2% al eliminar el receptor de insulina, así se evidencia su rol en la progresión tumoral. Limitar la señalización de estos receptores redujo significativamente la formación de tumores, lo que vinculó la obesidad y la dieta alta en grasas con la iniciación del CP⁽²⁸⁾.</p>
<p>13 <i>Blood-based Migration Signature Biomarker Panel Discriminates Early Stage New Onset Diabetes Related Pancreatic Ductal Adenocarcinoma from Type 2 Diabetes</i> Seetharaman Balasenthil, Suyu Liu, Jianliang Dai, William R. Bamlet, Gloria Petersen, Suresh T Chari, et al. 2023.</p>	<p>Se identificó un panel de biomarcadores en sangre (TFPI y Tenascina C) que, combinados con el CA19-9, mejora significativamente la detección de CP temprano (AUC 0,84 vs 0,60). Al mismo tiempo, discriminan de forma eficaz la diabetes común y la relacionada con CP, ya que tiene mejor rendimiento diagnóstico (AUC 0,82) y casi duplican el valor predictivo positivo (11,9% vs 7,72%), especialmente en etapas tempranas. Se refuerza la idea de que la diabetes de nueva aparición en mayores de 50 años es una manifestación paraneoplásica del tumor y no solo un factor de riesgo⁽²⁹⁾.</p>

<p>14 <i>Risk of Pancreatic Cancer in People with New-Onset Diabetes: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study</i> Morten Hasselstrøm Jensen, Simon Lebech Cichosz, Ole Hejlesen, Stine Dam Henriksen, Asbjørn Mohr Drewes, Søren Schou Olesen. 2023. DOI: 10.1016/j.pan.2023.07.001</p>	<p>En más de 353 000 pacientes con diabetes de nueva aparición, el CP tuvo una incidencia a 3 años de 0,59%, predominando en adultos mayores (<math>-70,9</math> vs. 66 años; <math>p<0,001</math>). La diabetes relacionada con cáncer presenta un patrón paraneoplásico distintivo con diferencias significativas (<math>p<0,001</math>): aumento abrupto de HbA1c, elevación de bilirrubina y PCR, junto con descenso de triglicéridos y albúmina hasta 3 años antes del diagnóstico. Estos hallazgos permiten diferenciar la diabetes relacionada con cáncer de la DM2 convencional y mejorar la detección temprana del CP ⁽³⁰⁾.</math></math></p>
<p>15 <i>Diabetes Status and Pancreatic Cancer Survival in the Nationwide Veterans Affairs Healthcare System</i> Natalia Khalaf, Jennifer Kramer, Yan Liu, Daniela Abrams, Hardeep Singh, Hashem El-Serag, et al. 2023. DOI: 10.1007/s10620-023-08035-8</p>	<p>Se encontró que la diabetes de larga duración aumenta la mortalidad por CP en un 10%. La hiperglucemia crónica promueve subtipos de tumores más agresivos debido a la inestabilidad genómica. La raza negra, la edad mayor de 70 años y el tabaquismo también reducen las probabilidades de recibir tratamientos curativos ⁽³¹⁾.</p>
<p>16 <i>Epigenomic Blood-Based Early Detection of Pancreatic Cancer Employing Cell-Free DNA</i> David Haan, Anna Bergamaschi, Verena Friedl, Gulferm D Guler, Yuhong Ning, Roman Reggiardo, et al. 2023. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.03.016</p>	<p>Este estudio desarrolló un algoritmo basado en la epigenética (5-hidroximetilcitosina en el ADN libre) para la detección temprana del CP. La prueba mostró una alta sensibilidad (68%) en estadios iniciales y se obtuvo buenos resultados en personas con y sin diabetes. Se destaca que el perfil epigenético permite identificar el tejido de origen del cáncer de manera más precisa que los biomarcadores convencionales ⁽³²⁾.</p>
<p>17 <i>Identification of the Genetic Association Between Type-2-Diabetes and Pancreatic Cancer</i> Yaling Liang, Wei Chen, Yun Tang, Meijuan Chen. 2023. DOI: 10.1007/s10528-022-10308-2</p>	<p>Se identificaron 135 genes compartidos entre la DM2 y el CP. El gen MAFB destacó como el biomarcador más significativo para el diagnóstico, ya que su expresión aumenta en células de cáncer y ayuda a crear un microambiente que inhibe al sistema inmune. La desregulación en la secreción de hormonas y el metabolismo de la glucosa son los puentes clave entre ambas enfermedades ⁽³³⁾.</p>
<p>18 <i>Diabetes Mellitus Impacts on Expression Of DNA Mismatch Repair Protein PMS2 and Tumor Microenvironment in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma</i> Xuekai Pan, Hiroki Mizukami, Yutaro Hara, Takahiro Yamada, Keisuke Yamazaki, Kazuhiro Kudoh, et al. 2022. DOI: 10.1111/jdi.13929</p>	<p>Se reveló que la diabetes complicada con dislipidemia reduce la expresión de PMS2, una proteína de reparación del ADN, lo cual se asocia a tumores peor diferenciados y estadios más avanzados. Curiosamente, en la diabetes de corta duración, esta alteración puede favorecer una mayor infiltración de células TCD8+, lo que se traduce en un pronóstico algo mejor que en la diabetes de larga duración ⁽³⁴⁾.</p>
<p>19 <i>Association Between Type 2 Diabetes and 5-Year Overall Survival in Early-Stage Pancreatic Cancer: A Retrospective Cohort Study</i> Zhiyin Tang, Wanfeng Xu, Mingming Zhang. 2022. DOI: 10.7717/peerj.14538</p>	<p>En pacientes con CP en estadios tempranos (I o II), la presencia de DM2 reduce significativamente la supervivencia a 5 años (de 16.3 a 11.4 meses). La hiperglucemia actúa como un combustible que facilita la migración e invasión de las células cancerosas, por lo que se sugiere que un control estricto de la glucosa podría mejorar el pronóstico de vida de estos pacientes ⁽³⁵⁾.</p>
<p>20 <i>BMI and Hba1c Are Metabolic Markers for Pancreatic Cancer: Matched Case-Control Study Using a UK Primary Care Database</i> Agnieszka Lemanska, Claire A Price, Nathan Jeffreys, Rachel Byford, Hajira Dambha-Miller, Xuejuan Fan. 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0275369</p>	<p>Mediante el análisis de registros médicos británicos, se determinó que la pérdida de peso y el aumento de la hemoglobina glicosilada comienzan a manifestarse hasta 3 años antes del diagnóstico de CP. En personas con diabetes, la pérdida de peso es un marcador de riesgo más fuerte, mientras que, en personas sin diabetes, el marcador clave es el aumento repentino de la glucemia ⁽³⁶⁾.</p>
<p>21 <i>Identification of the Shared Gene Signatures and Biological Mechanism in Type 2 Diabetes and Pancreatic Cancer</i> Yifang Hu, Ni Zeng, Yaoqi Ge, Dan Wang, Xiaoxuan Qin, Wensong Zhang. 2022. DOI: 10.3389/fendo.2022.847760</p>	<p>Se identificó al gen S100A6 como un eslabón crítico entre la DM2 y el CP. Este gen está sobreexpresado en el tejido canceroso y se asocia con una peor supervivencia y una menor presencia de células inmunes protectoras. S100A6 promueve la liberación de insulina, pero también facilita que las células cancerosas proliferen y migren a otros órganos ⁽³⁷⁾.</p>
<p>22 <i>Pancreatic Cancer-Associated Diabetes Mellitus is Characterized by Reduced B-Cell Secretory Capacity, Rather than Insulin Resistance</i> Jiantong Baoa, Dechen Liub, Jinfang Sunc, Yudong Qiug, Jianhua Suh, Ling Li. 2022. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109223</p>	<p>La diferencia entre la DM2 común y la asociada al cáncer de páncreas es que esta última se caracteriza por una falla en la secreción de las células B (HOMA2 %B: 38,92 vs 79,69 en DM2; <math>p=0,009</math>) en lugar de resistencia a la insulina. Además, presenta mayor sensibilidad a la insulina (HOMA2 %S: 2,19 vs. 1,74 en DM2; <math>p<0,001</math>) y menor GLP-1 (97,05 vs. 199,69pg/ml; <math>p=0,020</math>), lo que refleja el mecanismo paraneoplásico. Por otro lado, niveles elevados de CA19-9 (637,06 UI/L; <math>p<0,001</math>) y ausencia de utilidad del polipéptido pancreático permiten diferenciarla clínicamente de la DM2 convencional ⁽³⁸⁾.</math></math></math></math></p>

<p>23 <i>Blood Levels of Adiponectin and IL-1Ra Distinguish Type 3c from Type 2 Diabetes: Implications for Earlier Pancreatic Cancer Detection in New-Onset Diabetes</i> Lucy Oldfield, Anthony Evans, Rohith Gopala Rao, Claire Jenkinson, Tejpal Purewal, Eftychia E Psarelli, et al. 2022. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.10380</p>	<p>En la diabetes de nueva aparición, el panel de adiponectina + IL-1Ra distingue diabetes asociada a cáncer (DM3c) de DM2 con alta precisión (AUC 0,91; sensibilidad 83,7%; especificidad 100%). Niveles elevados de adiponectina ($p=0,003-0,005$) y IL-Ra ($p<0,0001$), detectables hasta 12 meses antes, actúan como señales tempranas de CP. Este enfoque permite identificar subgrupos de alto riesgo de DM2, optimizando el cribado y priorizando estudios de imagen en sospecha de CP ⁽³⁹⁾.</p>
<p>24 <i>Initiation of Pancreatic Cancer: The Interplay of Hyperglycemia and Macrophages Promotes the Acquisition of Malignancy-Associated Properties in Pancreatic Ductal Epithelial Cells</i> Lilli Otto, Sascha Rahn, Tina Daunke, Frederik Walter, Elsa Winter, Julia Luisa Möller. 2021. DOI: 10.3390/ijms22105086</p>	<p>Se demostró que la combinación de niveles altos de glucosa y la presencia de macrófagos aceleran la transformación maligna de las células pancreáticas, con más del 50% de E-cadherina y 57 veces menos de vimentina, lo cual favorece la transición epitelio-mesenquimal, que otorga a las células premalignas la capacidad de migrar y provocar metástasis. El bloqueo de IL-6 y TNF-α revierte parcialmente estos efectos, lo que evidencia que la DM2 promueve CP mediante un microambiente inflamatorio activo y potencialmente tratable ⁽⁴⁰⁾.</p>
<p>25 <i>Early Detection of Pancreatic Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Based on 1H NMR Metabolomics</i> Lenka Micháľková, Štěpán Horník, Jan Sýkora, Lucie Habartová, Vladimír Setnička, Bohuš Bunganič. 2021. DOI: 10.1021/acs.jproteome.0c00990</p>	<p>Se propuso un panel de 8 metabolitos (como el glutamato y la manosa) que diferencia el CP de la diabetes común con un 89% de precisión. El aumento del glutamato en sangre parece activar programas que facilitan la invasión tumoral, mientras que la caída de ciertos aminoácidos sugiere que el tumor los está consumiendo para crecer rápidamente ⁽⁴¹⁾.</p>
<p>26 <i>Deciphering the Complex Interplay Between Pancreatic Cancer, Diabetes Mellitus Subtypes And Obesity/BMI Through Causal Inference and Mediation Analyses</i> Esther Molina-Montes, Claudia Coscia, Paulina Gómez-Rubio, Alba Fernández, Rianne Boenink, Marta Rava. 2020. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319990</p>	<p>Se encontró que el riesgo de CP es 6 veces mayor en la diabetes reciente (menor a 2 años) comparado con la diabetes de larga duración. La obesidad parece actuar como un mediador, ya que el exceso de peso a los 50 años predispone a la diabetes, que a su vez actúa como un paso intermedio hacia el cáncer. En hombres con diabetes reciente, el riesgo de CP resultó ser significativamente mayor que en mujeres ⁽⁴²⁾.</p>
<p>27 <i>Reduced Mean Platelet Volume Levels Predict Shorter Survival in Patients with Resectable Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Type 2 Diabetes</i> Ji-bin Yin, Na Li, Ming-ming Cui, Xin Wang, Rui-tao Wang. 2020. DOI: 10.1186/s12876-020-01225-y</p>	<p>Se analizó el volumen plaquetario medio (MPV) como indicador de pronóstico. En pacientes con CP y diabetes, un MPV bajo indica una inflamación sistémica severa y un mayor consumo de plaquetas, lo que predice una supervivencia a 5 años del 0%. Esto confirma que la DM2 facilita la formación de tumores al activar las plaquetas y las vías de crecimiento celular ⁽⁴³⁾.</p>

Riesgo epidemiológico y temporalidad del cáncer de páncreas

Se ha evidenciado un mayor riesgo de cáncer en individuos con DM2 entre 1,5 y 2 veces, lo que sugiere una posible relación causal ^(10,44). Además, se ha observado que un aumento en 0,56mmol/L de glucosa en ayunas incrementa en un 14% la tasa de aparición de la enfermedad ⁽¹⁶⁾. Asimismo, se ha identificado que el aumento de la HbA1c puede manifestarse hasta 3 años antes del diagnóstico de CP; el aumento repentino de la glucemia es el marcador más fuerte en los no diabéticos ⁽³⁶⁾. Estos hallazgos nos sugieren un efecto dosis-dependiente ^(13,16); no obstante, la magnitud de esta asociación es moderada y variable entre estudios, lo que limita su generalización, ya que no establecen causalidad definitiva ^(10,44). De la misma manera, no está completamente claro si este efecto es independiente de otros factores metabólicos como la obesidad o la inflamación crónica ⁽⁴⁴⁾, lo que apunta la posible participación de mecanismos metabólicos subyacentes en este proceso.

Terreno fisiopatológico común: hipermetabolismo e inflamación crónica

El CP se sustenta en una interacción dinámica entre alteraciones genéticas, disfunción metabólica y un microambiente tumoral proinflamatorio. El proceso inicia con la progresión de epitelio normal a lesiones neoplásicas intraepiteliales pancreáticas (PanIN), impulsadas por mutaciones tempranas que activan KRAS (>90%), seguidas por la inactivación de genes supresores como CDKN2A, TP53 y SMAD4 en estadios avanzados (21). En el contexto de DM2, la hiperglucemia induce O-GlcNacilación, altera enzimas clave del metabolismo glucolítico y compromete la síntesis de dNTP que genera inestabilidad genómica y favorece mutaciones oncogénicas ^(14,28).

Paralelamente, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina activan vías proliferativas (PI3K/AKT/mTOR y MAPK) que promueven la supervivencia celular y metaplasia acinar-ductal, eventos precursores de PanIN (28,33,43,45). El microambiente tumoral se caracteriza por desmoplasia e inflamación crónica con macrófagos,

citocinas y células estrelladas que facilitan la transición epitelio-mesenquimal (40). A su vez, el CP induce disfunción de células B mediante exosomas con adrenomedulina y mediadores inflamatorios (38).

Estratificación del riesgo y estrategias terapéuticas dirigidas

El futuro del tratamiento se basa en la capacidad de revertir estos marcadores protumorales. Un eje genético prometedor es el complejo KDM3A-KLF5-SMAD4 que controla la expresión del receptor EGFR (11,46); este eje mantiene al tumor sin presencia de defensas inmunológicas. En este contexto, también se ha descrito la sobreexpresión de MAFB, un marcador regulado por la activación de NF- κ B, que favorece un microambiente inmunosupresor mediante la polarización de macrófagos y represión de células T antitumorales (33,46). La investigación propone que el uso de fármacos como el erlotinib, que se usa tradicionalmente para inhibir el EDRF, tiene el potencial de reconfigurar el microambiente para sensibilizar a los tumores y permitir que la inmunoterapia sea más efectiva (46). El control metabólico y la terapia dirigida constituyen las más relevantes dianas para

mejorar la supervivencia de los pacientes que enfrentan ambas patologías (9,12,47).

Conclusiones

La relación entre la DM2 y el CP es bidireccional y profundamente interconectada; en ella la DM2 de larga evolución actúa como un factor de riesgo establecido que incrementa el riesgo de CP entre aproximadamente 1,5 a 2 veces, mientras que la diabetes de nueva aparición emerge como un marcador temprano de malignidad pancreática subyacente con una incidencia a 3 años de 0,59%.

Esta dualidad refleja que la hiperglicemia crónica, la hiperinsulinemia y la inflamación crónica contribuyen al desarrollo tumoral a través del estrés oxidativo y la acumulación de mutaciones oncogénicas. Asimismo, debido a que, junto con el envejecimiento celular, perpetúan la disfunción metabólica y la transformación neoplásica, es necesario identificar biomarcadores específicos que ayuden a diferenciar la DM2 convencional de la diabetes secundaria al cáncer. De esta forma, se podría optimizar la estratificación de riesgo e iniciar nuevas alternativas terapéuticas orientadas a intervenir el microambiente tumoral.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48:S27-49. doi:10.2337/dc25-S002 PubMed PMID: 39651986.
2. Duvillié B, Kourdoughli R, Druillennec S, Eychène A, Pouponnot C. Interplay Between Diabetes and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Insulinoma: The Role of Aging, Genetic Factors, and Obesity. *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020. doi:10.3389/fendo.2020.563267
3. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Kaabi J Al. Epidemiology of Type 2 diabetes - Global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar 1;10(1):107-11. doi:10.2991/JEGH.K.191028.001 PubMed PMID: 32175717.
4. Internacional Agency of Research on Cancer by OMS GCO. PANCREAS [Internet]. 2022 [cited 2025 Apr 15]. Report. Available from: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/13-pancreas-fact-sheet.pdf>
5. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Elsevier Health Sciences, editor. 2021.
6. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*. 2019;10(1):10-27. doi:10.14740/wjon1166
7. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan 12;71(1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
8. Rahman F, Cotterchio M, Cleary SP, Gallinger S. Association between Alcohol Consumption and Pancreatic Cancer Risk: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2015 Apr 9;10(4):e0124489. doi:10.1371/journal.pone.0124489

9. Wang Y, Xie L, Gu Y, Jin H, Yang J, Liu Q, et al. Complex interplay between type 2 diabetes mellitus and pancreatic cancer: insights from observational and mendelian randomization analyses. *BMC Cancer*. 2025 Mar 27;25(1):556. doi:10.1186/s12885-025-13976-6
10. Yuan S, Kar S, Carter P, Vithayathil M, Mason AM, Burgess S, et al. Is Type 2 Diabetes Causally Associated With Cancer Risk? Evidence From a Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Diabetes*. 2020 Jul 1;69(7):1588-96. doi:10.2337/db20-0084
11. Rönn T, Ofori JK, Perflyev A, Hamilton A, Piracs K, Eichelmann F, et al. Genes with epigenetic alterations in human pancreatic islets impact mitochondrial function, insulin secretion, and type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2023 Dec 12;14(1):8040. doi:10.1038/s41467-023-43719-9
12. Ling YW, Duan JL, Jiang ZJ, Yang Z, Liu JJ, Song P, et al. Diabetes reshapes pancreatic cancer-associated endothelial niche by accelerating senescence. *Nat Commun*. 2025 Sep 30;16(1):8654. doi:10.1038/s41467-025-63801-8
13. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, et al. Hyperglycemia, Insulin Resistance, Impaired Pancreatic β -Cell Function, and Risk of Pancreatic Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Jul 17;105(14):1027-35. doi:10.1093/jnci/djt123
14. Hu CM, Tien SC, Hsieh PK, Jeng YM, Chang MC, Chang YT, et al. High Glucose Triggers Nucleotide Imbalance through O-GlcNAcylation of Key Enzymes and Induces KRAS Mutation in Pancreatic Cells. *Cell Metab*. 2019 Jun;29(6):1334-1349.e10. doi:10.1016/j.cmet.2019.02.005
15. Wolpin BM, Bao Y, Qian ZR, Wu C, Kraft P, Ogino S, et al. Hyperglycemia, Insulin Resistance, Impaired Pancreatic β -Cell Function, and Risk of Pancreatic Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Jul 17;105(14):1027-35. doi:10.1093/jnci/djt123
16. Liao WC, Tu YK, Wu MS, Lin JT, Wang HP, Chien KL. Blood glucose concentration and risk of pancreatic cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ (Online)*. 2015 Jan 2;349. doi:10.1136/bmj.g7371 PubMed PMID: 25556126.
17. Yau STY, Hung CT, Leung EYM, Chong KC, Lee A, Yeoh EK. Association Between Diabetes and Site-Specific Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study on the Differential Role of Metabolic Profiles. *J Diabetes Res*. 2025;2025(1). doi:10.1155/jdr/1271189 PubMed PMID: 40831756.
18. Zhou Y, Wu Z, Zeng L, Chen R. Combining genetic and non-genetic factors to predict the risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes mellitus. *BMC Med*. 2025 Dec 1;23(1). doi:10.1186/s12916-025-04048-4 PubMed PMID: 40234846.
19. Ajadee A, Mahmud S, Sarkar A, Noor T, Ahmmmed R, Haque Mollah MN. Screening of common genomic biomarkers to explore common drugs for the treatment of pancreatic and kidney cancers with type-2 diabetes through bioinformatics analysis. *Sci Rep*. 2025 Dec 1;15(1). doi:10.1038/s41598-025-91875-3 PubMed PMID: 40025145.
20. Kim YE, Yu MH, Nam CM, Kang ES. Effects of Pancreatitis and Type 2 Diabetes Mellitus on the Development of Pancreatic Cancer: A Nationwide Nested Case-Control Study. *Diabetes Metab J*. 2025 Mar 1;49(2):252-63. doi:10.4093/dmj.2024.0277 PubMed PMID: 40073907.
21. Gong J, Li X, Feng Z, Lou J, Pu K, Sun Y, et al. Sorcin can trigger pancreatic cancer-associated new-onset diabetes through the secretion of inflammatory cytokines such as serpin E1 and CCL5. *Exp Mol Med*. 2024 Nov 8;56(11):2535-47. doi:10.1038/s12276-024-01346-4
22. Tan MCB, Isom CA, Liu Y, Trégouët DA, Lindstrom S, Wang L, et al. Transcriptome-wide association study and Mendelian randomization in pancreatic cancer identifies susceptibility genes and causal relationships with type 2 diabetes and venous thromboembolism. *EBioMedicine*. 2024 Aug 1;106. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105233 PubMed PMID: 39002386.
23. Ke TM, Lophatananon A, Muir KR. Strengthening the Evidence for a Causal Link between Type 2 Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer: Insights from Two-Sample and Multivariable Men-

- delian Randomization. *Int J Mol Sci.* 2024 May 1;25(9). doi:10.3390/ijms25094615 PubMed PMID: 38731833.
24. Wang H, Ruan S, Wu Z, Yan Q, Chen Y, Cui J, et al. Prognostic significance of glucose-lipid metabolic index in pancreatic cancer patients with diabetes mellitus. *Cancer Med.* 2024 Mar 1;13(6). doi:10.1002/cam4.7108 PubMed PMID: 38523554.
 25. Ali S, Coory M, Donovan P, Na R, Pandeya N, Pearson SA, et al. Predicting the risk of pancreatic cancer in women with new-onset diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2024 Jun 1;39(6):1057-64. doi:10.1111/jgh.16503 PubMed PMID: 38373821.
 26. Pang Y, Lv J, Wu T, Yu C, Guo Y, Chen Y, et al. Associations of diabetes, circulating protein biomarkers, and risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2024 Feb 24;130(3):504-10. doi:10.1038/s41416-023-02533-2 PubMed PMID: 38129526.
 27. Ali S, Coory M, Donovan P, Na R, Pandeya N, Pearson SA, et al. Association between unstable diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer. *Pancreatology.* 2024 Feb;24(1):66-72. doi:10.1016/j.pan.2023.11.009
 28. Zhang AMY, Xia YH, Lin JSH, Chu KH, Wang WCK, Ruitter TJJ, et al. Hyperinsulinemia acts via acinar insulin receptors to initiate pancreatic cancer by increasing digestive enzyme production and inflammation. *Cell Metab.* 2023 Dec 5;35(12):2119-2135.e5. doi:10.1016/j.cmet.2023.10.003 PubMed PMID: 37913768.
 29. Balasenthil S, Liu S, Dai J, Bamlet WR, Petersen G, Chari ST, et al. Blood-based Migration Signature Biomarker Panel Discriminates Early Stage New Onset Diabetes related Pancreatic Ductal Adenocarcinoma from Type 2 Diabetes. *Clinica Chimica Acta.* 2023 Nov 1;551. doi:10.1016/j.cca.2023.117567 PubMed PMID: 37774897.
 30. Jensen MH, Cichosz SL, Hejlesen O, Henriksen SD, Drewes AM, Olesen SS. Risk of pancreatic cancer in people with new-onset diabetes: A Danish nationwide population-based cohort study. *Pancreatology.* 2023 Sep;23(6):642-9. doi:10.1016/j.pan.2023.07.001
 31. Khalaf N, Kramer J, Liu Y, Abrams D, Singh H, El-Serag H, et al. Diabetes Status and Pancreatic Cancer Survival in the Nationwide Veterans Affairs Healthcare System. *Dig Dis Sci.* 2023 Sep 1;68(9):3634-43. doi:10.1007/s10620-023-08035-8 PubMed PMID: 37474717.
 32. Haan D, Bergamaschi A, Friedl V, Guler GD, Ning Y, Reggiardo R, et al. Epigenomic Blood-Based Early Detection of Pancreatic Cancer Employing Cell-Free DNA. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2023 Jul 1;21(7):1802-1809.e6. doi:10.1016/j.cgh.2023.03.016 PubMed PMID: 36967102.
 33. Liang Y, Chen W, Tang Y, Chen M. Identification of the Genetic Association Between Type-2-Diabetes and Pancreatic Cancer. *Biochem Genet.* 2023 Jun 9;61(3):1143-62. doi:10.1007/s10528-022-10308-2
 34. Pan X, Mizukami H, Hara Y, Yamada T, Yamazaki K, Kudoh K, et al. Diabetes mellitus impacts on expression of <sc>DNA</sc> mismatch repair protein <sc>PMS2</sc> and tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Diabetes Investig.* 2023 Jan;14(1):132-44. doi:10.1111/jdi.13929
 35. Tang Z, Xu W, Zhang M. Association between type 2 diabetes and 5-year overall survival in early-stage pancreatic cancer: a retrospective cohort study. *PeerJ.* 2022 Dec 12;10. doi:10.7717/peerj.14538
 36. Lemanska A, Price CA, Jeffreys N, Byford R, Dambha-Miller H, Fan X, et al. BMI and HbA1c are metabolic markers for pancreatic cancer: Matched case-control study using a UK primary care database. *PLoS One.* 2022 Oct 1;17(10 October). doi:10.1371/journal.pone.0275369 PubMed PMID: 36197912.

37. Hu Y, Zeng N, Ge Y, Wang D, Qin X, Zhang W, et al. Identification of the Shared Gene Signatures and Biological Mechanism in Type 2 Diabetes and Pancreatic Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 31;13. doi:10.3389/fendo.2022.847760
38. Bao J, Liu D, Sun J, Su X, Cheng H, Qi L, et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus is characterized by reduced B-cell secretory capacity, rather than insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Mar;185:109223. doi:10.1016/j.diabres.2022.109223
39. Oldfield L, Evans A, Rao RG, Jenkinson C, Purewal T, Psarelli EE, et al. Blood levels of adiponectin and IL-1Ra distinguish type 3c from type 2 diabetes: Implications for earlier pancreatic cancer detection in new-onset diabetes. *EBioMedicine*. 2022;75:103802. doi:https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103802
40. Otto L, Rahn S, Daunke T, Walter F, Winter E, Möller JL, et al. Initiation of pancreatic cancer: The interplay of hyperglycemia and macrophages promotes the acquisition of malignancy-associated properties in pancreatic ductal epithelial cells. *Int J Mol Sci*. 2021 May 2;22(10). doi:10.3390/ijms22105086 PubMed PMID: 34064969.
41. Michálková L, Horník Š, Sýkora J, Habartová L, Setnička V, Bunganič B. Early Detection of Pancreatic Cancer in Type 2 Diabetes Mellitus Patients Based on 1H NMR Metabolomics. *J Proteome Res*. 2021 Mar 5;20(3):1744-53. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00990 PubMed PMID: 33617266.
42. Molina-Montes E, Coscia C, Gómez-Rubio P, Fernández A, Boenink R, Rava M, et al. Deciphering the complex interplay between pancreatic cancer, diabetes mellitus subtypes and obesity/BMI through causal inference and mediation analyses. *Gut*. 2021 Feb 1;70(2):319-29. doi:10.1136/gutjnl-2019-319990 PubMed PMID: 32409590.
43. Yin J Bin, Li N, Cui MM, Wang X, Wang RT. Reduced mean platelet volume levels predict shorter survival in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma and type 2 diabetes. *BMC Gastroenterol*. 2020 May 11;20(1). doi:10.1186/s12876-020-01225-y PubMed PMID: 32393273.
44. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, Cividini S, Kakourou A, Gill D, et al. Type 2 diabetes and cancer: An umbrella review of observational and mendelian randomization studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. American Association for Cancer Research Inc.; 2021. p. 1218-28. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1245 PubMed PMID: 33737302.
45. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*. 2018 Nov;107:306-28. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.157
46. Li J, Yuan S, Norgard RJ, Yan F, Sun YH, Kim IK, et al. Epigenetic and transcriptional control of the epidermal growth factor receptor regulates the tumor immune microenvironment in pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2021 Mar 1;11(3):736-53. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0519 PubMed PMID: 33158848.
47. Paternoster S, Falasca M. The intricate relationship between diabetes, obesity and pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2020 Jan;1873(1):188326. doi:10.1016/j.bbcan.2019.188326

Como citar el presente artículo:

Sarmiento Y, Sarango A. Diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de páncreas: Una revisión de los mecanismos epigenéticos emergentes. Revisión bibliográfica. *Indexia*. Abril 2026.