

Adiponectina en cáncer pancreático

Adiponectin in Pancreatic Cancer

María J. Rodríguez Gómez ^a, Abril Ramírez Onofre ^b, Luis E. Villalobos Guerrero ^c, Ixtlilxóchitl Flores Fong ^d, Edgar R. Valdivia Tangarife ^e, Fabiola González Ponce ^f.

Abstract:

Adipose tissue is considered a major endocrine organ due to its ability to secrete adipokines into the bloodstream. One such adipokine is adiponectin, which has been reported to be potentially associated with the presence of various diseases. Pancreatic cancer (PC), one of the most aggressive malignancies with the poorest prognosis, has been linked to circulating adiponectin levels. However, studies conducted to date on adiponectin and PC have yielded contradictory results regarding its concentration in the context of the disease. Some studies associate elevated adiponectin levels with PC, while others report reduced levels, and yet others present inconclusive findings. It is noteworthy that in some studies, the association depends on the specific chemical isoform of adiponectin. Despite these inconsistencies, adiponectin has emerged as a promising biomarker, particularly when used in combination with other parameters, with potential diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. Therefore, the present study conducted a comprehensive review of the available literature to consolidate existing evidence, identify gaps and limitations within individual studies, and provide guidance for future research aimed at determining whether adiponectin is a reliable and clinically relevant biomarker, whether it acts as a protective, neutral, or tumor-promoting factor, or simply reflects a metabolically altered systemic environment.

Keywords

Pancreatic cancer, adipose tissue, adipokines, inflammation, adiponectin.

Resumen:

El tejido adiposo es considerado un importante órgano endocrino por su capacidad de secretar adipocinas al torrente sanguíneo. Una de ellas es la adiponectina, que ha mostrado posible asociación con la presencia de ciertas enfermedades. El cáncer de páncreas (CP), uno de los cánceres más agresivos y con peor pronóstico, es una enfermedad que ha mostrado relación con niveles de adiponectina. Los estudios realizados a la fecha con adiponectina y CP, encuentran resultados contradictorios respecto a los niveles de adiponectina en la patología de CP. Algunos estudios asocian niveles elevados de adiponectina con CP, mientras que otros lo asocian a niveles reducidos de adiponectina, y otro más, muestran resultados inconcluyentes. Cabe mencionar que, en algunos estudios, depende el tipo de isoforma química de adiponectina la que se asocia con CP. A pesar de las inconsistencias entre investigaciones, se presenta como un marcador prometedor en combinación con otros parámetros, con potencial de aplicación diagnóstica, pronóstica y terapéutica. Por tal motivo, en este estudio se realizó una revisión de los diversos estudios publicados a la fecha, mostrando en conjunto la información con la finalidad de encontrar las áreas de oportunidad en cada uno de los estudios, para orientar a planificar nuevos estudios que permitan aportar información a dilucidar si la adiponectina es un biomarcador confiable y relevante, con un comportamiento protector, neutro o facilitador de la progresión tumoral, o si es consecuencia de un entorno metabólicamente alterado.

Palabras Clave:

Cáncer pancreático, tejido adiposo, adipocinas, inflamación, adiponectina.

^a Universidad de Guadalajara | Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Carrera de Médico Cirujano y Partero | Guadalajara Jalisco | México, <https://orcid.org/0009-0000-0852-6726>, Email: julia.rodriguez4129@alumnos.udg.mx

^b Universidad de Guadalajara | Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Licenciatura en Nutrición | Guadalajara Jalisco, México, <https://orcid.org/0009-0007-0463-5272>, Email: abril.ramirez2277@alumnos.udg.mx

^c Universidad de Guadalajara | Centro Universitario de Tlajomulco | Carrera de Médico Cirujano y Partero | Guadalajara Jalisco | México, <https://orcid.org/0009-0001-9408-1918>, Email: luis.villalobos5184@alumnos.udg.mx

^d Universidad de Guadalajara | Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Profesor del Departamento de Alimentación y Nutricional | Guadalajara Jalisco | México, <https://orcid.org/0000-0003-3970-1114>, Email: iflores.fong@academicos.udg.mx

^e Universidad de Guadalajara | Centro Universitario de Ciencias de la Salud | profesor del Departamento de Neurociencias | Guadalajara Jalisco | Mexico, <https://orcid.org/0000-0002-0936-7525>, Email: edgar.valdivia@academicos.udg.mx

^f Autor de correspondencia, Universidad de Guadalajara | Centro Universitario de Ciencias de la Salud | Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica | profesor del Departamento de Fisiología | Guadalajara Jalisco | México, <https://orcid.org/0000-0003-1932-6003>, Email: fabiola.gonzalez@academicos.udg.mx.

Introducción

El tejido adiposo, recién descubierto, fue considerado un órgano que solo se encargaba del almacenamiento de energía, sin embargo, actualmente es un importante órgano endocrino por su capacidad de secretar un grupo de moléculas llamadas adipocinas al torrente sanguíneo influyendo en distintos procesos fisiológicos. 1 La distribución de la masa grasa de los individuos suele variar, y dependiendo de su localización se determina su función; el tejido subcutáneo representa la mayor parte y en segunda el tejido adiposo visceral, que se dispone alrededor de los órganos. 1 El tejido adiposo está conformado por tejido adiposo blanco y marrón, de los cuales, el tejido adiposo marrón es el principal encargado de aumentar la temperatura corporal, liberando energía en forma de calor, con ayuda de la proteína desacopladora 1 (Uncoupling Protein 1, UCP-1). 2 El tejido adiposo blanco, por su parte, es capaz de almacenar energía en forma de lípidos y de secretar adipocinas. 3,4. Las adipocinas participan en la regulación de la actividad y equilibrio tanto del propio tejido adiposo, como del resto del cuerpo a través de diversos mecanismos. 5

Tejido adiposo y adipocinas

Dentro del tejido adiposo blanco, además de adipocitos, se encuentran una gran cantidad de células inmunes, tales como fibroblastos, células endoteliales, macrófagos, linfocitos, y algunos componentes de matriz extracelular. 6 Cuando incrementan las reservas lipídicas, las células del sistema inmune, junto con los adipocitos liberan una gran cantidad de proteínas llamadas citocinas tales como factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL) -1, IL-6 e IL-10 y adipocinas, como son adiponectina, leptina, resistina, visfatina, entre muchas otras. 7,8

Las adipocinas y citocinas cumplen funciones importantes en la regulación del apetito, la sensibilidad a la insulina, la inflamación sistémica de bajo grado, e incluso, el desarrollo de diversos tipos de cáncer. 7-12

Estas proteínas secretadas por el tejido adiposo, llamadas adipocinas, han cobrado gran importancia en los últimos años debido a su participación en diversas condiciones y patologías. A la fecha se han investigado diversas adipocinas y sus mecanismos. La primera adipocina en ser estudiada como tal fue la leptina. 4 La leptina es una adipocina que ha sido relacionada con una gran diversidad de mecanismos que tienen relación tanto en el mecanismo hambre-saciedad, como en procesos inflamatorios que desencadenan la aparición de diversas enfermedades, por ejemplo: en la artritis reumatoide y síndrome de ovario poliquístico (SOP). 13,14 Sin embargo, otra adipocina que participa en los mecanismos de la leptina, aunque con efectos generalmente opuestos, es la adiponectina. 15 A la adiponectina se le ha

relacionado en procesos metabólicos con disminuir la inflamación provocada por otras citocinas y regular otras adipocinas proinflamatorias, como es el caso de la leptina. 16 No obstante, también existen estudios que ha relacionado la elevación o la disminución de los niveles de adiponectina con la aparición de enfermedades, tales como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en la arteriosclerosis que están relacionadas con niveles plasmáticos de adiponectina reducidos. 17,18 Por otro lado, la enfermedad renal crónica se ha asociado con niveles plasmáticos elevados de adiponectina. 19 La asociación de los niveles de adiponectina en el cáncer es compleja y dependiendo del tejido puede variar, por ejemplo, un estudio encontró una asociación inversa en los niveles de adiponectina y el desarrollo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. 20 En el caso del cáncer de páncreas (CP), los resultados en diferentes estudios son inconclusos y contradictorios.

Tejido adiposo y obesidad

Cuando la cantidad de lípidos almacenada en el tejido adiposo se ve incrementada, se le denomina obesidad. 21 Para el diagnóstico de la obesidad en adultos se utiliza el Índice de Masa Corporal (IMC) que se calcula dividiendo el peso (kg) entre la altura (m²), y se considera obesidad cuando este resultado es mayor a 30 kg/m², según la OMS. 21 Este estado de exceso de adiposidad provoca la producción descontrolada de citocinas y adipocinas que posteriormente son secretadas al torrente sanguíneo causando daño en diferentes órganos y ayudando a la progresión de enfermedades. 22 Esta condición no solo representa un problema estético, sino una enfermedad crónica con consecuencias sistémicas importantes.

Obesidad y cáncer

Una de las enfermedades que más ha sido asociada en múltiples estudios con la obesidad o cambios en el balance metabólico del cuerpo, es el cáncer. 23,24 El cáncer es una enfermedad en la que los genes encargados de controlar la división celular sufren de mutaciones o cambios epigenéticos que conducen a una proliferación descontrolada de células, una morfología aberrante y la capacidad de diseminarse a otros tejidos en un proceso conocido como metástasis. 25 La constante división celular le brinda la capacidad al cáncer de seguir obteniendo nuevas modificaciones en su genoma, haciendo sujeto al cáncer a la evolución gracias a la selección natural. 26

Existen diversos tipos de cáncer, sin embargo, uno de los cánceres más agresivos y con peor pronóstico es el cáncer pancreático (CP). 27

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas (CP) es una condición letal donde células en constante evolución se encuentran transformadas con mutaciones genéticas y epigenéticas que conducen a una migración a otras partes del cuerpo. 26 El CP abarca un amplio grupo de neoplasias clasificadas según el tipo celular afectado; las neoplasias de células acinares, ductales y centro acinares, son tumores exocrinos, las neoplasias que afectan a las células secretoras de hormonas son tumores endocrinos. 28 De estos, el adenocarcinoma de células ductales abarca alrededor del 90% de todas las neoplasias de páncreas. 29 El tipo histológico más común es el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) que representa un 85% de los casos. 30,31 EL CP precede de lesiones precancerosas que no son invasivas, en primer lugar, es la neoplasia intraepitelial pancreática microscópica (PanIN) seguida de las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) y la menos común la neoplasia quística mucinosa. 32,33

Epidemiología del cáncer pancreático

En las últimas 2 décadas la tasa de incidencia mundial del CP ha ido en aumento, siendo Asia y Europa los continentes con más incidencia. 27 De 2019 a 2021, la incidencia de casos pasó de 489,862 a 508,503, lo que representa un aumento en la incidencia del 3.8%. 34 En Estados Unidos el CP apunta para ser el segundo cáncer con mayor mortalidad para 2030. 35

Actualmente es considerado el doceavo tipo de cáncer más frecuente, tanto a nivel global como a nivel nacional, después del cáncer de esófago y seguido de leucemia. 27 En México se han presentado un total de 4489 casos al año. 36 Es el sexo masculino el que más se ha visto afectado por esta enfermedad, con una proporción de hombres: mujeres de 1.4: 1.0, con incidencias reportadas en hombres de 269,709 (53%) y en mujeres de 241 283 (47%). 27,37 En la siguiente figura se puede observar la evolución de los datos de la incidencia mundial de cáncer pancreático. 27,34,38,39 (Tabla 1).

Al ser un cáncer que se diagnostica tarde debido a la inespecificidad de sus síntomas, su mortalidad es alta, reportándose a nivel mundial 467,409 muertes en un año, un aproximado a 4.9% de las muertes debidas a este tipo de cáncer, 27,36 lo que representa al 0.64% de la mortalidad total en México. 40 La tasa de supervivencia debido a cáncer de páncreas se ha reportado del 9-11% a 5 años. 41,42 Sin embargo, al existir metástasis, la tasa de supervivencia es inferior a 3% en 5 años. 41 O bien, puede mejorar a 18% en 18 meses cuando se realiza una pancreatoduodenectomía. 43

Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas

Aunque a la fecha se desconoce la causa precisa de cáncer de páncreas, diversos estudios han aportado información al respecto. En la tabla 1, se presentan divididos en factores modificables y no modificables. Esta clasificación se basa en la evidencia recopilada en estudios epidemiológicos recientes, revisiones sistemáticas, estudios observacionales, etc. 38,44-46

Año	Incidencia de cáncer pancreático (casos)
1990	196,000
2017	441,000
2019	489,862
2020	495,773
2021	508,503
2022	510,992

FACTORES MODIFICABLES

- Fumar
- Alcohol
- Obesidad y baja actividad física
- Factores dietéticos (Consumo excesivo de carne roja y carne procesada, así como alimentos altos en grasa y bajo consumo de vegetales y folatos)
- Infecciones (*Helicobacter pylori*, hepatitis C)
- Pancreatitis crónica.

NO MODIFICABLES

- Edad (+55 años y entre la 6 y 7ma década de la vida)
- Sexo (Hombre + prevalencia), etnia (afroamericanos)
- Grupo sanguíneo (+ común en A o B que en O)
- Microbiota intestinal (niveles más bajos de *Neisseria elongate* y *Streptococcus mitis*, y los niveles más altos de *Porphyromonas gingivalis* y *Granulicatella adiacens*)
- Antecedentes familiares de primer grado
- Diabetes
- Úlceras gastrointestinales
- Gastrectomía
- Mutaciones en genes: BRCA1, BRCA2 (Cáncer hereditario de mama y ovario), STK11 (Síndrome de Peutz Jeghers), PRSS1 (Pancreatitis hereditaria), CDKN2A (Melanoma lunar múltiple atípico familiar), MMR (Cáncer colorrectal hereditario no póliposo).

Tabla 1. Incidencia mundial de cáncer pancreático y factores de riesgo

Diagnostico

El diagnóstico del cáncer de páncreas se basa en una combinación de criterios clínicos, de imagen, bioquímicos, endoscópicos y patológicos. 47 La guía más utilizada en E.E.U.U y el mundo es a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que establece las directrices de práctica clínica en oncología y estas son consideradas estándar desde hace 25 años. 47

Los signos y síntomas de CP suelen ser inespecíficos y aún más en etapas tempranas, ya que suelen tener coincidencia con otras enfermedades, estos suelen variar también por la localización anatómica del tumor, siendo la más común la cabeza del páncreas (70%). 48 Los más comunes son disminución de apetito (Dispepsia), cambio en el hábito intestinal e ictericia. 49 Debido a esta inespecificidad, la mayoría de los CP son diagnosticados cuando se encuentran en una etapa tardía con enfermedad localmente avanzada (no resecable) o en casos más graves metástasis en hígado (90%), ganglios linfáticos (25%), pulmón (25%), peritoneo (20%) y huesos (10-15%). 50 El CP también genera consecuencias sumadas a sus síntomas, como lo son dolor, obstrucción biliar (colestasis obstructiva), obstrucción del orificio de salida gástrico, caquexia y anorexia, insuficiencia pancreática exocrina (Enzimas digestivas), diabetes, sangrado gastrointestinal, enfermedad tromboembólica. 29,47

El estudio inicial cuando existe sospecha clínica de CP de acuerdo con la NCCN es la Tomografía computarizada (TAC) con protocolo pancreático. 47,51,52 Esta se usa para evaluar la masa, invasión vascular y metástasis para de esta manera poder estadificar y clasificarlo como resecable y no resecable. 47 Posteriormente, para establecer una terapia neoadyuvante es necesaria la confirmación patológica del CP, para esto se usa una biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF) con guía EUS (preferible) que presenta una sensibilidad y especificidad del 90,8% y 96,5%, respectivamente. 53

Obesidad y cáncer pancreático

Como ya se abordó en párrafos previos, uno de los factores de riesgo relacionados con cáncer pancreático es la obesidad. 54 El desarrollo del adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), que es uno de los adenocarcinomas más mortíferos, ocurre en un entorno caracterizado por inflamación crónica, fibrosis, desregulación metabólica y contacto estrecho con tejido adiposo. 55,56 En obesidad, los adipocitos sufren de hipoxia a consecuencia de la hipertrofia del tejido adiposo, conduciendo a los adipocitos a muerte celular y su posterior liberación de citocinas y ácidos grasos libres. 6 Esta condición propicia que el fenotipo de los macrófagos se incline más a la producción de M1, los cuales desencadenan la liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) α , interferón (IFN) γ , IL-1 β e IL-6. 6 Este cambio en el fenotipo de macrófagos de M2 a M1, además tiene como consecuencia la liberación de proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), ligando 5 de la quimiocina con motivo C-C (CCL5) y la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-2) que contribuyen conjuntamente a un ambiente inflamatorio en la obesidad. 57

Los ácidos grasos que son liberados en esta muerte celular de adipocitos también pueden activar receptores tipo Toll 4 (TLR-4) en los macrófagos, potenciando su activación inflamatoria. 6 El cambio a un perfil inflamatorio sumado a la liberación de ácidos grasos libres (usados por el cáncer como fuente de energía para las células tumorales) son piezas clave para el desarrollo y progresión del cáncer. 58

Adiponectina y cáncer pancreático

Las adipocinas liberadas por el tejido adiposo son de las principales sustancias implicadas en modificar el comportamiento de diversos órganos y tejidos. 59 En este contexto, la adiponectina ha sido estudiada por su potencial papel protector, ya que los niveles de adiponectina generalmente se relacionan inversamente con la cantidad de tejido adiposo, y sus efectos son antiinflamatorios, antiangiogénicos y antidiabéticos, mientras que en obesidad los niveles disminuyen significativamente. 4,60,61 Sin embargo, algunos estudios reportan resultados contradictorios, incluyendo efectos que podrían facilitar la progresión tumoral, lo que indica la necesidad de investigaciones adicionales para esclarecer su rol definitivo en el cáncer pancreático. 56,62,63

Mecanismo de adiponectina

La adiponectina (también conocida como apM1, Acrp30, adipoQ o GBP28) es una proteína de 30 kDa secretada en mayor medida por el tejido adiposo blanco; es secretada en tres subformas diferentes, de las cuales se cree que la forma biológica activa primaria es la adiponectina de alto peso molecular (HMW). 64,65 Ejerce sus efectos a través de los receptores de la adiponectina, conocidos como AdipoR1 y AdipoR2, pertenecientes al grupo de receptores acoplados a proteínas G. 60 Al unirse la adiponectina a sus receptores, se hidroliza la ceramida intracelular a esfingosina, y la esfingosina se fosforila a esfingosina 1-fosfato. 61 Posteriormente, AdipoR, mediante la activación de las vías PI3K, Akt, proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK) y la liberación de calcio, lleva a cabo sus efectos. 61,66 Sus efectos han sido descritos en modelos experimentales, donde la adiponectina inhibe la proliferación celular disminuyendo el crecimiento de CP por medio de AdipoR1. 56 Al unirse adiponectina a su receptor AdipoR1 ocurre un arresto celular en fase G0/G1 acompañado de disminución de la cantidad celular en fases más avanzadas como G2 y S. 56 Este mecanismo se explica debido a la disminución de B-catenina, que es degradada en presencia de adiponectina. 56 La adiponectina al unirse a AdipoR1/R2 activa a la proteína quinasa activada por adenosina monofosfato (AMPK) que inhibe la fosforilación de GSK-3 β (manteniéndolo activo),

este es el responsable de fosforilar a B-catenina para su degradación en el proteosoma, teniendo como consecuencia la disminución de la B-catenina y su coactivador, el factor de transcripción asociado a B-catenina (TCF7L2), disminuyendo la transcripción de genes pro-proliferativos como ciclina D1, proteína indispensable para que las células pasen de fase G1 a S y de esta manera es obligatoria para la proliferación celular, concluyendo con el efecto antitumoral descrito por Jiang J, et al. 56

Paradójicamente, en modelos *in vitro* y murinos, la adiponectina puede promover el crecimiento del CP al inhibir la apoptosis. Esto ocurre al activar la vía AMPK/Sirt1/PGC-1 α , lo que suprime la activación de la caspasa 3. La caspasa 3 es una proteasa que, en condiciones normales, también degrada la β -catenina.

Al inhibirla, se estabiliza y aumentan los niveles de β -catenina, promoviendo la expresión de ciclina D1 y la transición G1/S. Esto explica por qué, en algunos contextos, la adiponectina se asocia con mayor progresión tumoral. 67 Estos resultados sugieren una vía de regulación independiente de GSK-3 β para la β -catenina. 67

La evidencia emergente respalda a la adiponectina como un factor con valor pronóstico y diagnóstico. La expresión nuclear de β -catenina, que refleja su actividad transcripcional, se ha asociado con mal pronóstico en el cáncer de páncreas. Kong et al. observaron que una alta expresión nuclear y citoplasmática de β -catenina se correlacionaba con estadios TNM avanzados y tumores mal diferenciados. Además, otros estudios han

demostrado que la expresión de β -catenina nuclear es un biomarcador de referencia altamente específica y sensible para el diagnóstico de Neoplasia Sólida Pseudopapilar (SPN), que es un tumor de baja malignidad, permitiendo diferenciarla de adenocarcinomas y neoplasias endocrinas, especialmente en biopsias pequeñas. 68 Asimismo, se ha relacionado la β -catenina impulsada por SATB2 como un marcador de alta agresividad debido a que los pacientes con tumores SATB2+/ β -catenina nuclear tienen las curvas de supervivencia más bajas. 69

La evidencia presentada demuestra que la β -catenina no solo es un efector clave de la señalización dual (antitumoral y protumoral) de la adiponectina, sino también un biomarcador tisular con valor diagnóstico y pronóstico establecido en neoplasias pancreáticas. Su evaluación por inmunohistoquímica en biopsias, combinada con la cuantificación sérica de adipocinas, es técnicamente viable y clínicamente prometedora. La implementación de este modelo dual permitiría estratificar el riesgo, diferenciar entidades como la neoplasia sólida pseudopapilar (SPN) de adenocarcinomas, y predecir agresividad tumoral, superando las limitaciones de cada biomarcador por separado. Se requieren estudios prospectivos para validar esta estrategia, pero representa un paso firme hacia la medicina de precisión en el cáncer pancreático. 67,69,70

La B-catenina se regula también por medio de GSK-3 β , este es el encargado de fosforilar a esta proteína para su posterior degradación en el proteosoma. 71,72 A su vez,

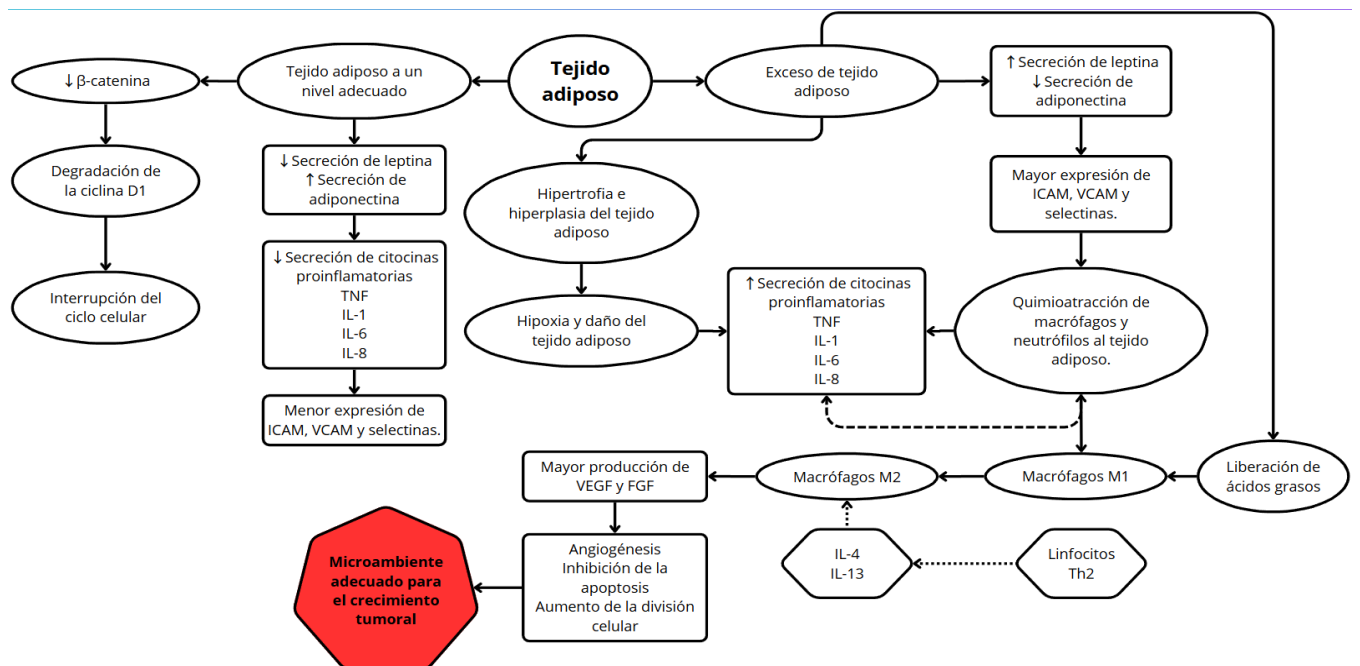


Figura 1. Mecanismos de acción del tejido adiposo sobre el crecimiento tumoral

GSK-3 β es dragado por la fosforilación en Ser-9 por medio de AKT (Proteína quinasa B), la adiponectina disminuye los niveles de AKT, por ende, GSK-3 β mostró una disminución en su fosforilación, aumentó la cantidad, provocando de igual manera una disminución en B-catenina. 56 Por otro lado, cuando existe deficiencia de adiponectina, el proliferador de peroxisomas coactivador gamma-1-alfa (PGC1-alfa) encargado de regular la biogénesis y función mitocondrial se encuentra acetilado, disminuyendo sus funciones de protección, afectando la integridad mitocondrial y promoviendo la oxidación celular. 73–75

También se ha descrito que adiponectina reduce la expresión de moléculas de adhesión endotelial como molécula 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1) y E-selectina, las cuales facilitan la migración de macrófagos y neutrófilos a los tejidos, así como reducir la expresión de proteína C reactiva, lo que apoya los efectos antiinflamatorios de adiponectina. 76,77

Posterior a todo el proceso inflamatorio, existe una acumulación de linfocitos Th2, los cuales secretan citocinas, que estimulan el cambio de macrófagos M1 a M2. 78 Estos macrófagos M2 tienen un comportamiento antiinflamatorio, sin embargo, también es promotor de la progresión tumoral. 78 Los macrófagos M2 secretan factores como Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF), los cuales estimulan angiogénesis, proliferación celular e inhibición de la apoptosis, que son importantes para que el crecimiento tumoral ocurra en condiciones propicias. 79,80 Es importante mencionar que en el proceso de obesidad también participa otra adipocina clave, la leptina. Esta otra adipocina que, al contrario que la adiponectina, sus niveles plasmáticos son mayores, cuanto mayor es la cantidad de tejido adiposo. 4,81 Inicialmente se describió a leptina como supresor del apetito, pero hoy se sabe que también participa en la modulación de la respuesta inmune y en procesos oncogénicos, al activar la vía MAPK y estimular la expresión de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), potenciando la angiogénesis en diferentes tipos de cáncer, por ello, la leptina es una adipocina que también participa en el mecanismo de la adiponectina que se relaciona con CP. 82

En la *figura 1*, se resume el mecanismo por el cual la leptina participa en el proceso tumoral.

Estudios de leptina en pacientes con cáncer pancreático

Actualmente existen diversos estudios realizados en diversas poblaciones, los cuales encuentran resultados contradictorios respecto al papel que juegan los niveles bajos de adiponectina en la patología de cáncer

pancreático. En los estudios realizados por Chang y cols., por Dalamaga y cols., por Dranka-Bojarowska y cols., por Gasiorowska y cols., por Suguru y cols., y por Oldfiel y cols., en estudios de tipo transversal, los niveles elevados de adiponectina mostraron asociación con la presencia de cáncer pancreático. 83–88

De manera opuesta, los estudios realizados por Stolzenberg-Solomon y cols., en una cohorte prospectiva, y el realizado por Bocian-Jastrzębska y cols., en un estudio transversal analítico, encontraron que los niveles más elevados de adiponectina funcionaban como un factor protector ante cáncer pancreático. 63,89

Sin embargo, en muchos otros estudios, los resultados muestran resultados inconclusos, ya que no encuentran ningún tipo de asociación entre los niveles séricos de adiponectina con el riesgo de cáncer pancreático. 90–93 Cabe mencionar que en un estudio del tipo casos y controles, encontraron que la asociación o no de adiponectina con cáncer pancreático, dependía de que los pacientes hubieran sido fumadores. Adicional a esto, el tipo de adiponectina HMW, fue la que se asoció con mayor riesgo de CP. 94

Cada uno de estos estudios se muestra desglosado en la *tabla 3*.

Discusión

La intrincada relación entre la adiponectina y el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es un campo de investigación donde la evidencia científica ha arrojado resultados complejos y, a menudo, contradictorios. Esta aparente dicotomía es central para comprender la multifacética influencia de las adipocinas en la oncogénesis pancreática.

De manera general, la adiponectina, reconocida por sus propiedades antiinflamatorias y sensibilizadoras a la insulina, es una adipocina con un papel bien establecido en la homeostasis metabólica. 95 Sin embargo, su relación con el PDAC no sigue un patrón lineal. Una parte significativa de la literatura, basada en estudios transversales, ha reportado consistentemente niveles séricos o plasmáticos significativamente más altos de adiponectina en pacientes con CP en comparación con controles sanos o individuos con pancreatitis crónica (*tabla 3*).

Por ejemplo, estudios de Chang et al., Dalamaga et al., Dranka-Bojarowska et al. y Gasiorowska et al., documentan esta elevación, sugiriendo que adiponectina podría actuar como un biomarcador de la enfermedad ya establecida o reflejar una respuesta del huésped al cáncer. 83–86 La observación de Dranka-Bojarowska et al., de que esta elevación es más pronunciada en presencia de infiltración neoplásica en nervios añade una capa de especificidad a esta asociación. 85

Esta perspectiva ha llevado a la propuesta de la adiponectina como un posible marcador tumoral para el diagnóstico diferencial entre CP y pancreatitis crónica, e incluso como parte de un panel para diferenciar la diabetes tipo 3c asociada a PDAC de la diabetes tipo 2. 83,87

En contraste, y generando la principal controversia, estudios prospectivos y algunos transversales han presentado una asociación inversa o la ausencia de una correlación significativa entre los niveles de adiponectina y el riesgo de CP. Stolzenberg-Solomon et al., y White et al., sugieren que niveles más altos de adiponectina podrían conferir un menor riesgo de desarrollar CP, especialmente en el largo plazo. 89,93 No obstante, la ausencia de asociación en estudios a gran escala como el de Dimou et al. 90; o la falta de diferencias significativas en los niveles de adiponectina entre pacientes con CP, pancreatitis y controles en otras investigaciones. 91,96,97; así como la ausencia de correlación con el estadio tumoral, complican una interpretación unívoca. 92 Esta discordancia resalta la importancia del diseño del estudio: los transversales podrían estar capturando un fenómeno reactivo a la enfermedad existente, mientras que los prospectivos se aproximan más al papel etiológico pre-diagnóstico.

La heterogeneidad en los resultados puede comprenderse mejor al considerar la influencia de factores moduladores específicos. El estado tabáquico emerge como un factor crítico, como lo demostró Nogueira et al. 94 Su hallazgo de que la adiponectina de alto peso molecular (HMW), la isoforma más activa, se asocia inversamente con el PDA en nunca fumadores (sugiriendo un efecto protector), pero positivamente en fumadores actuales (sugiriendo un mayor riesgo), es paradigmático. 94 Esto implica que el microambiente creado por el tabaquismo puede alterar fundamentalmente la función biológica de la adiponectina, transformando su papel potencial en la carcinogénesis pancreática.

La adiposidad también juega un rol crucial. La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el CP, generando un microambiente metabólico y pro-inflamatorio sistémico y local en el tejido adiposo. 88 En la obesidad, la adiponectina tiende a disminuir, mientras que otras adipocinas, como la leptina, aumentan. 88 Mizuno et al., encontraron que altos niveles de adiponectina se asociaban con lesiones quísticas pancreáticas en mujeres, sugiriendo una compleja interacción entre la adiposidad visceral, las adipocinas y la morfología pancreática que precede al cáncer franco. 88 Asimismo, la observación de Bocian-Jastrzębska et al., de niveles de adiponectina significativamente más altos en controles que en pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos, y las diferencias por sexo en los niveles de

adiponectina, subrayan la necesidad de considerar la composición corporal y el género en los análisis. 63

La adiponectina ejerce sus funciones a través de los receptores AdipoR1 y AdipoR2, expresados en el CP. 60 Los estudios in vitro e in vivo han revelado vías de señalización con efectos aparentemente contradictorios. Jinghui Jiang et al., demostraron que la adiponectina puede inhibir la proliferación de células de CP a través de AdipoR1, induciendo un arresto en el ciclo celular y disminuyendo la β -catenina, una proteína clave en la proliferación. 56 Esto sugiere un efecto antitumoral directo. Sin embargo, otras investigaciones, como la de Bingqing Huang et al., han propuesto que la adiponectina podría, paradójicamente, promover el crecimiento del CP y la metástasis en modelos murinos, a través de un efecto antiapoptótico mediado por la vía AMPK/Sirt1/PGC-1 α . 73 Esta dualidad mecanicista podría explicarse por las distintas isoformas de adiponectina (HMW vs. otras), las concentraciones de la adipocina, el contexto genético y metabólico de las células tumorales, o la interacción con el microambiente tumoral. En particular, la isoforma HMW ha sido consistentemente identificada como la fracción más biológicamente activa, responsable de la mayoría de los efectos metabólicos, incluyendo la mejora de la sensibilidad a la insulina, la oxidación de ácidos grasos y la modulación antiinflamatoria. 98 Asimismo, estudios han demostrado que los complejos de alto peso molecular presentan una acción predominante en tejidos metabólicamente activos, lo que sugiere que su cuantificación podría reflejar de manera más precisa la actividad funcional de la adiponectina que los niveles totales. 99 De hecho, se ha señalado que la medición de adiponectina total puede ser limitada como biomarcador debido a la variabilidad en la proporción de isoformas y a la falta de estandarización metodológica, lo que podría explicar resultados inconsistentes en estudios clínicos. 98 En el ambiente pro-inflamatorio de la obesidad, caracterizado por la liberación de citocinas pro-inflamatorias y ácidos grasos libres, los efectos

Autor/país/año	Diseño de estudio, y/o métodos empleados	Grupos dentro del estudio	Resultados	Conclusiones
1.Chang, Taiwan, 2007. 83	Transversal analítico	-72 pacientes con cáncer de páncreas -39 pacientes con pancreatitis crónica - 290 controles.	-Niveles de adiponectina en cáncer de páncreas: 21.14 ± 10.61 ng/mL -Niveles de adiponectina en pancreatitis crónica: 13.74 ± 7.12 ng/mL -Niveles de adiponectina en controles: 5.86 ± 4.86 ng/mL (p<0.0001)	Los niveles de adiponectina fueron más altos en pacientes con cáncer de páncreas que en pacientes con pancreatitis crónica y controles.
2.Stolzenberg-Solomon, Finlandia, 2008. 89	Cohorte prospectiva	-311 cáncer de páncreas exocrino -510 controles antes de desarrollar el cáncer de páncreas	-Controles en quintil 5 de niveles de adiponectina: OR de 0.65 (IC de 95% = 0.39 - 1.07) p= 0.04 -Controles diagnosticados ≥5 años después de la toma de la muestra tuvieron un OR = 0.55, 95% CI: 0.31- 0.97; p = 0.03)	Los controles con niveles de adiponectina en sangre en el quintil tenían un riesgo menor de desarrollar cáncer de páncreas.
3.Dalamaga M., Grecia, 2008. 84	Transversal analítico	81 Cáncer de páncreas 81 controles	Adiponectina en los casos fue 14 µg/ml y en los controles fue de 8.6 µg/ml (p<.0001)	Los controles tienen niveles bajos de adiponectina y los casos tuvieron niveles altos de adiponectina.
4.Pezzilli R., Italia, 2010. 96	Transversal analítico	-75 pacientes con pancreatitis crónica, -34 adenocarcinoma pancreático	Niveles de adiponectina en: Pancreatitis crónica 11204 ng/ml ± 6304 ng/ml; -adenocarcinoma pancreático: 11066 ng/ml ± 6372 ng/ml (p=.914)	Los niveles de adiponectina entre adenocarcinoma pancreático y pancreatitis crónica no resultaron significativos.
5.Krechler T., República Checa, 2011. 97	Transversal analítico	-64 controles -19 pacientes con cáncer de páncreas sin diabetes mellitus tipo 2. - 45 pacientes con cáncer de páncreas con diabetes mellitus tipo 2.	-Adiponectina en controles 10.7 µg/ml (7.1-14.2), -cáncer de páncreas sin diabetes 10.4 µg/ml (7.2-13.5) -cáncer de páncreas con diabetes 10.7 µg/ml (7.2-15.0) (p=0.4053).	Los niveles de adiponectina no varían entre ningún grupo de estudio.
6.Grote VA, Alemania, 2012. 91	Cohorte prospectiva	452 casos de cáncer de páncreas (220 hombres y 232 mujeres) 452 controles (219 hombres y 233 mujeres)	Niveles de adiponectina Cancer de páncreas: 9.7 µg/mL ± 3.8 vs controles 10.0 µg/mL ± 4.2 (p=0.142). Casos hombres: 8.5 µg/mL ± 2.9 Casos mujeres: 10.8 µg/mL ± 4.2 p=0.929 Controles hombre: 8.5 µg/mL ± 2.9 Controles mujeres: 11.5 µg/mL ± 4.8 p=0.072	No hubo diferencia entre niveles de adiponectina entre cáncer de páncreas y controles. Los niveles de adiponectina fueron similares entre hombres y mujeres de ambos grupos.
7. Dranka-Bojarowska, Polonia, 2015. 85	Transversal analítico	1.- 30 pacientes con CP (F:M = 14:16)	Niveles de Adiponectina en suero (Mediana): 1.- CP: 24.95 (15.95 –35.3) mg/ml 2.- PC 10.3 (8.4 – 9.1) mg/ml	Pacientes con CP tuvieron niveles más altos de adiponectina, por lo que CP puede desempeñar un papel

				2.- 30 pacientes con PC (F:M = 13:17) 3.- (control): 30 pacientes (F:M = 13:17)	3.- Controles: 10.4 (8.85 – 22.9) mg/ml p= 0.004 Niveles de adiponectina en CP con infiltración neoplásica en nervios: Presente: 34.48 (24.95 – 36.15) Ausente: 20.82 (9.7 – 30.75) P=0.002	como nuevo marcador tumoral y útil en el diagnóstico diferencial de CP y PC.
8. Gasiorowska A, Polonia, 2016. 86	Transversal analítico			45 pacientes - 27 con PC -18 CP -13 Controles (CL)	Adiponectina: CP: 13.292 ng/ml PC:12.227 ng/ml CL: 5.408 ng/ml P= <0.0003 Niveles plasmáticos más altos en CP y PC. No hubo relación con alcohol y tabaquismo	Pacientes con PC y CP expresan niveles elevados de varias citocinas, especialmente adiponectina, TNF- α e IL-6, en comparación con individuos sanos.
9.Leticia Nogueira, E.E.U.U., 2017. 94	M Casos y controles			758 casos con CP (435 fumadores actuales) y 1052 controles Sin CP (531 fumadores)	HMW asociada inversamente con PDA en nunca fumadores (OR=0,43, IC del 95 % 0,23-0,81) -Casos (media): 6,37 μ g/mL -Control (media): 7,82 μ g/mL Asociada positivamente en fumadores (OR = 1,23; IC del 95 %: 1,04; 1,45) -Casos (media): 5,38 μ g/mL -Control (media): 4,74 μ g/mL No asociada en ex- fumadores Adiponectina total asociada inversamente en nunca fumadores (OR = 0,81; IC del 95 %: 0,66; 1,00) -Casos (media): 11.33 μ g/mL -Control (media): 13.85 μ g/mL	Las asociaciones entre las concentraciones de péptido C prediagnóstica y adiponectina HMW y PDA difieren según el estado de fumar. En los que nunca fuman, la adiponectina total y HMW se asoció con un menor riesgo de PDA. En los fumadores actuales, la adiponectina HMW se asoció con un mayor riesgo.
10.M Kadri Colakoglu, Turquía, 2017. 92	Casos y controles			-46 pacientes con CP -46 pacientes control operados por coleditiasis	Adiponectina plasmática pre-operatoria Casos: 9.97 \pm 4.67 Controles:9.67 \pm 4.93 P= 0.677 Adiponectina plasmática post-operatoria Pre: 9.97 \pm 4.67 Post: 10.52 \pm 6.04 P=0.04	La adiponectina no tenía correlación con riesgo de CP y no varió según el estadio de enfermedad. La adiponectina tuvo un aumento post-operación.
11.Donna White, E.E.U.U., 2018. 93	L Casos y controles anidados			controles (n = 802) con los casos de CP (n= 472)	Asociación inversa sugestiva con la adiponectina (OR Q4 vs Q1 = 0,74, IC del 95 %: 0,51-1,06; tendencia P = 0,05) Niveles de adiponectina Q4: 15.5–60.6 μ g/mL con 109 Casos /205 controles Q1: 2.1–7.8 μ g/mL con 135 casos /200 controles.	Las concentraciones séricas de adiponectina no se asociaron con el riesgo de cáncer de páncreas.

12.Suguru Mizuno, Japón, 2019. 88	Observacional	Total: 4442 individuos H: 2683 M: 1741 Total con PCLs H: 2683 (14.2%) M: 1741 (16.2%)	Mujeres PCLs+ Adiponectina: 7.03 (3.53) µg/ml (P=0.021) Mujeres PCL- Adiponectina:6.52 (3.33) µg/ml (P=0.021) Mayor prevalencia de PCLs Adiponectina: >4.83 µg/mL en H, >8.32 µg/mL en M.	La adiposidad visceral y los altos niveles de adiponectina se asociaron con la prevalencia de PCL.
13.Niki Dimou, Francia, 2021. 90	L Casos y controles	7110 casos de CP 7264 controles Total: 14,374	No se encontró asociación entre la adiponectina y el cáncer de páncreas (OR = 1,10 [IC del 95 % = 0,91-1,34]; P = 0,32)	No se encontró ninguna asociación entre la adiponectina y los riesgos de cáncer de páncreas, CCR, cáncer de ovario y cáncer de endometrio. Pero si hubo una asociación inversa con el cáncer colorrectal.
14.Oldfield L, Reino Unido 2022. 87	Transversal analítico	Hay 4 grupos incluidos en el estudio: -Con controles normales, sin Diabetes ni cáncer pancreático. -pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 sin cáncer pancreático. -pacientes con diabetes de nueva aparición relacionada con PDA.	Adiponectina e IL-1Ra fueron identificados como biomarcadores clave para distinguir la diabetes tipo 3 asociada a cáncer pancreático (PDAC) de la diabetes tipo 2. En el conjunto de validación principal, la combinación de estos dos marcadores alcanzó una excelente capacidad diagnóstica con un AUC de 0.91 (intervalo de confianza 95 %: 0.84–0.99)	La adiponectina elevada podría reflejar un mecanismo compensatorio o un cambio metabólico relacionado con el cáncer pancreático. Se propone como biomarcador potencial para ayudar a identificar cáncer pancreático temprano en pacientes con diabetes de nueva aparición.
15.Bocian-Jastrzębska A, Polonia, 2023. 63	Transversal analítico	-83 pacientes con neoplasias neuroendocrinas pancreáticas -39 controles sanos.	En el grupo control: -Los niveles de adiponectina fueron significativamente mayores en el grupo control que en el grupo de estudio (10.26vs.7.79µg/mL). -Los niveles de leptina, así como la relación leptina-adiponectina, no difirieron significativamente entre los grupos (96 vs. 8.05 µg/mL). Por sexo: -En el grupo estudio, la adiponectina fue significativamente más alta en mujeres que en hombres del grupo control (10.97 vs. 7.60 µg/mL; p <0.01). En el grupo de estudio, no hubo diferencia por sexo (8.37 vs. 7.14 µg/mL; p=0.137).	La adiponectina es significativamente más alta en personas sin cáncer, lo que sugiere una posible relación entre niveles bajos de adiponectina y presencia de cáncer.

Tabla 3. Antecedentes de estudios sobre adiponectina en pacientes con cáncer pancreático Abreviaturas: CP: Cáncer de páncreas; PC: Pancreatitis crónica; CG: Grupo control; PDA: Adenocarcinoma ductal pancreático; HMW: Adiponectina de alto peso molecular (forma biológica activa); H: Hombres; M: Mujeres; TP: Tumores pancreáticos; PCLs: Lesiones pancreáticas quísticas; AdipoRon: Agonista del receptor de adiponectina antidiabético; CCR: Carcinoma de células renales.

beneficiosos inherentes de la adiponectina podrían verse atenuados o incluso revertidos. 100 Los ácidos grasos libres, que sirven como fuente de energía para las células tumorales, junto con la inflamación crónica, crean un ambiente propicio para el desarrollo y progresión del cáncer. 101

El presente artículo ofrece una amplia revisión sobre lo que se conoce hasta la fecha de la adiponectina, y su relación con el cáncer pancreático. La adiponectina es un actor central con roles bivalentes en el CP, influenciada por factores externos como el tabaquismo, la adiposidad, puede considerarse que sus niveles elevados se relacionan o no con el CP. En el cáncer de páncreas se ha descrito una aparente “resistencia a la adiponectina”, ya que, aunque varios estudios clínicos han encontrado concentraciones séricas elevadas de adiponectina en pacientes con adenocarcinoma pancreático en comparación con controles sanos o incluso con pancreatitis crónica, estos niveles elevados no se traducen en sus efectos protectores habituales, como la atenuación de la inflamación y la mejora del metabolismo sistémico. 8,84,97 En particular, mientras que la adiponectina circulante puede estar aumentada, diversos trabajos han mostrado que la expresión de sus receptores, AdipoR1, y AdipoR2, puede encontrarse disminuida o alterada en tejido tumoral pancreático respecto al tejido normal, lo que sugiere un desacoplamiento entre el ligando y su vía de señalización. 66,102 Este fenómeno es consistente con el concepto de “resistencia a la adiponectina”, en el cual la señalización intracelular mediada por estos receptores se ve comprometida a pesar de la disponibilidad del ligando. 102 Dado que la activación de AdipoR1/AdipoR2 es necesaria para inducir efectos antiinflamatorios y metabólicamente protectores, su regulación a la baja podría anular estas funciones y contribuir al mantenimiento de un microambiente tumoral inflamatorio característico del cáncer de páncreas. 8,66 Kalkman y cols. propusieron que la obesidad produce un aumento en los niveles de fosfolipasa D de la glicosilfosfatidilinositol (GPI-PLD), una enzima que escinde el anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI) de la T-cadherina a la membrana. Debido a que T-cadherina facilita la unión y captación tisular de adiponectina, su disminución podría reducir la actividad periférica de la adiponectina y generar niveles séricos elevados con menor efecto biológico, reduciendo consigo el potencial efecto protector. 103 Aún no se ha dilucidado bien su mecanismo en esta neoplasia maligna, por eso mismo, es fundamental un entendimiento profundo y una investigación enfocada para poder saber si la adiponectina se relaciona o no con el CP, incluyendo su incidencia, progresión y desarrollo.

En conclusión, la evidencia de los estudios presentados sobre adiponectina respalda que es relevante como modulador metabólico e inflamatorio en la fisiopatología del cáncer pancreático. Aunque en algunos estudios se identifica con niveles séricos disminuidos en pacientes con cáncer de páncreas, su funcionalidad como biomarcador único está limitada por sensibilidad y especificidad insuficientes, y por la influencia de otros factores. A pesar de las inconsistencias entre investigaciones, ya que, de los 15 estudios analizados, en 6 de ellos los niveles elevados de adiponectina se asocian con mayor riesgo de cáncer pancreático, con lo que se presenta como un marcador prometedor en combinación con otros parámetros, con potencial de aplicación diagnóstica, pronóstica y terapéutica. En otros 6 de los estudios no se asociaron los niveles de adiponectina con cáncer pancreático, mientras que en otros 3 estudios niveles altos de adiponectina se comportaron como factor protector. La ambigüedad de los hallazgos actuales resalta la importancia de desarrollar nuevos estudios, con métodos más rigurosos y longitudinales, para dilucidar si adiponectina es un biomarcador confiable y relevante, con un comportamiento protector, neutro o facilitador de la progresión tumoral, o si es consecuencia de un entorno metabólicamente alterado. En futuras investigaciones sobre cáncer de páncreas, sería recomendable estandarizar la medición específica de la isoforma de adiponectina de alto peso molecular (HMW) en lugar de adiponectina total, dado que la evidencia indica que la adiponectina circula en múltiples isoformas con propiedades biológicas diferenciadas. 104 Dado el papel emergente de la adiponectina como biomarcador y modulador en cáncer, incluyendo su implicación en procesos como proliferación tumoral e inflamación, la cuantificación específica de la isoforma HMW podría mejorar la precisión en la evaluación de su papel fisiopatológico y su potencial utilidad clínica en cáncer de páncreas. No obstante, en la presente revisión queda claro que los niveles de adiponectina no son indiferentes a este padecimiento.

Referencias

- [1] FrigoletME, Gutiérrez-Aguilar R. Los colores del tejido adiposo. *Gac Med Mex.* 2020;156(2):142–149.
- [2] Rodríguez-Díaz A, Diéguez C, López M, Freire-Agulleiro Ó. FAcTs on fire: Exploring thermogenesis. *Adv Genet.* 2025;113:172-98.

- [3] Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 2004;89(6):2548-56.
- [4] Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10):855-61.
- [5] Wang X, Zhang S, Li Z. Adipokines in glucose and lipid metabolism. *Adipocyte*. 2023;12: 1-1.
- [6] Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Cells*. 2019;8(7):662.
- [7] Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):716-24.
- [8] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
- [9] Mercer JG, Moar KM, Rayner DV, Trayhurn P, Hoggard N. Regulation of leptin receptor and NPY gene expression in hypothalamus of leptin-treated obese (ob/ob) and cold-exposed lean mice. *FEBS Lett*. 1997;402(2-3):185-8.
- [10] Paz-Filho G, Lim EL, Wong ML, Licinio J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci Landmark Ed*. 2011;16(5):1634-50.
- [11] Kim JW, Kim JH, Lee YJ. The Role of Adipokines in Tumor Progression and Its Association with Obesity. *Biomedicines*. 2024;12(1):97.
- [12] Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812.
- [13] Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J*. 2021;45(6):799-812.
- [14] Toussiroit É, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2015;140:29-36.
- [15] Vansaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013;19(8):1926-32.
- [16] Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul*. 2009;43(4):157-68.
- [17] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(6):1595-9.
- [18] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 2003;107(5):671-4.
- [19] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Parlongo S, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2002;13(1):134-41.
- [20] Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1102-7.
- [21] Obesity and overweight [Internet]. [citado 21 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>

- [22] Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2017;18(7):715-23.
- [23] Fang X, Wei J, He X, Lian J, Han D, An P, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2018;143(7):1595-603.
- [24] Krupa-Kotara K, Dakowska D. Impact of obesity on risk of cancer. *Cent Eur J Public Health.* 2021;29(1):38-44.
- [25] Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med.* 2008;358(11):1148-59.
- [26] Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. *Mol Cancer Res MCR.* 2023;21(11):1142-7.
- [27] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
- [28] Bond-Smith G, Banga N, Hammond TM, Imber CJ. Pancreatic adenocarcinoma. *BMJ.* 2012;344:e2476.
- [29] Kleeff J, Kore M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, Biankin AV, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primer.* 2016;2:16022.
- [30] Lippi G, Mattiuzzi C. The global burden of pancreatic cancer. *Arch Med Sci AMS.* 2020;16(4):820-4.
- [31] Haeberle L, Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:50.
- [32] Felsenstein M, Noë M, Masica DL, Hosoda W, Chianchiano P, Fischer CG, et al. IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. *Gut.* 2018;67(9):1652-62.
- [33] Basturk O, Hong SM, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(12):1730-41.
- [34] Li X, Zhang Y, Yan Z, Jiang W, Rui S. Global, regional and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors from 2019 to 2021, with projection to 2044. *Front Oncol.* 14 de enero de 2025;14. [35. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-21.
- [36] Sánchez Morales GE, Moguel Valladares RA, Flores Maza J, Clemente Gutiérrez U, Sánchez-García Ramos E, Domínguez Rosado I, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Eleven years of experience at a tertiary care hospital center. *Rev Gastroenterol México.* 2021;86(2):118-24.
- [37] Huang J, Lok V, Ngai CH, Zhang L, Yuan J, Lao XQ, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2021;160(3):744-54.
- [38] Klein AP. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(7):493-502.
- [39] Ushio J, Kanno A, Ikeda E, Ando K, Nagai H, Miwata T, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Epidemiology and Risk Factors. *Diagnostics.* 2021;11(3):562.

- [40] González-Santiago O, Yeverino-Gutiérrez ML, Del Rosario González-González M, Corral-Symes R, Morales-San-Claudio PC. Mortality assessment of patients with pancreatic cancer in Mexico, 2000-2014. *Ecancermedicalscience*. 2017;11:788.
- [41] Zhang CY, Liu S, Yang M. Clinical diagnosis and management of pancreatic cancer: Markers, molecular mechanisms, and treatment options. *World J Gastroenterol*. 2022;28(48):6827-45.
- [42] Lemecha M, Chalise JP, Takamuku Y, Zhang G, Yamakawa T, Larson G, et al. Lcn2 mediates adipocyte-muscle-tumor communication and hypothermia in pancreatic cancer cachexia. *Mol Metab*. 2022;66:101612.
- [43] Ureña JF. Cancer de pancreas. *Rev Medica Sinerg*. 2017;2(8):8.
- [44] GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):934-47.
- [45] Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic Cancer: Changing Epidemiology and New Approaches to Risk Assessment, Early Detection, and Prevention. *Gastroenterology*. abril de 2023;164(5):752-65.
- [46] Zhao Z, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat*. 2020;19:1533033820962117.
- [47] NCCN Guidelines for Patients: Pancreatic Cancer. *Pancreat Cancer*. 2025.
- [48] Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*. 2021;326(9):851-62.
- [49] Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(4):298-306.
- [50] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-25.
- [51] Lee ES, Lee JM. Imaging diagnosis of pancreatic cancer: a state-of-the-art review. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7864-77.
- [52] Wang XY, Yang F, Jin C, Guan YH, Zhang HW, Fu DL. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(135):2102-9.
- [53] Banafea O, Mghanga FP, Zhao J, Zhao R, Zhu L. Endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration for histological diagnosis of solid pancreatic masses: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *BMC Gastroenterol*. 2016;16(1):108.
- [54] McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2018;24(43):4846-61.
- [55] Ohara Y, Valenzuela P, Hussain SP. The interactive role of inflammatory mediators and metabolic reprogramming in pancreatic cancer. *Trends Cancer*. 2022;8(7):556-69.
- [56] Jiang J, Fan Y, Zhang W, Shen Y, Liu T, Yao M, et al. Adiponectin Suppresses Human Pancreatic Cancer Growth through Attenuating the β -Catenin Signaling Pathway. *Int J Biol Sci*. 2019;15(2):253-64.
- [57] Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(3):139-54.

- [58] Nieman KM, Romero IL, Van Houten B, Lengyel E. Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(10):1533-41.
- [59] Hemat Jouy S, Mohan S, Scichilone G, Mostafa A, Mahmoud AM. Adipokines in the Crosstalk between Adipose Tissues and Other Organs: Implications in Cardiometabolic Diseases. *Biomedicines*. 2024;12(9):2129.
- [60] Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, the past two decades. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):93-100.
- [61] Straub LG, Scherer PE. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nat Metab*. 2019;1(3):334-9.
- [62] Mizuno S, Nakai Y, Ishigaki K, Saito K, Oyama H, Hamada T, et al. Screening Strategy of Pancreatic Cancer in Patients with Diabetes Mellitus. *Diagn Basel Switz*. 2020;10(8):572.
- [63] Bocian-Jastrzębska A, Malczewska-Herman A, Kos-Kudła B. Role of Leptin and Adiponectin in Carcinogenesis. *Cancers*. 2023;15(17):4250.
- [64] Zhu N, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Hoogeveen RC, Pereira M, et al. High-molecular-weight adiponectin and the risk of type 2 diabetes in the ARIC study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5097-104.
- [65] Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12152-62.
- [66] Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-94.
- [67] Huang B, Cheng X, Wang D, Peng M, Xue Z, Da Y, et al. Adiponectin promotes pancreatic cancer progression by inhibiting apoptosis via the activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α signaling. *Oncotarget*. 2014;5(13):4732-45.
- [68] Kim MJ, Jang SJ, Yu E. Loss of E-cadherin and cytoplasmic-nuclear expression of beta-catenin are the most useful immunoprofiles in the diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Hum Pathol*. 2008;39(2):251-8.
- [69] Helal NS, Maher S, Samir S, Elmeligy HA, Aboul-Ezz MA, Aboushousha T, et al. Assessing the diagnostic potential of SATB2 and β -catenin as biomarkers and therapeutic targets in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2025;151(2):56.
- [70] Sciety [Internet]. 2025 [citado 25 de abril de 2026]. Expression of β -catenin, LEF-1, MMP7 and SFRP5 associated with poor outcome in pancreatic cancer. Disponible en: https://labs.sciety.org/articles/by?article_doi=10.21203/rs.3.rs-7509669/v1
- [71] Wang CY, Tsai AC, Peng CY, Chang YL, Lee KH, Teng CM, et al. Dehydrocostuslactone suppresses angiogenesis in vitro and in vivo through inhibition of Akt/GSK-3 β and mTOR signaling pathways. *PloS One*. 2012;7(2):e31195.
- [72] Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res*. 2007;32(4-5):577-95.
- [73] Huang B, Cheng X, Wang D, Peng M, Xue Z, Da Y, et al. Adiponectin promotes pancreatic cancer progression by inhibiting apoptosis via the activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α signaling. *Oncotarget*. 2014;5(13):4732-45.
- [74] Vazquez F, Lim JH, Chim H, Bhalla K, Girmun G, Pierce K, et al. PGC1 α expression defines a subset of human melanoma tumors

with increased mitochondrial capacity and resistance to oxidative stress. *Cancer Cell*. 2013;23(3):287-301.

[75] Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999;98(1):115-24.

[76] Devaraj S, Swarbrick MM, Singh U, Adams-Huet B, Havel PJ, Jialal I. CRP and adiponectin and its oligomers in the metabolic syndrome: evaluation of new laboratory-based biomarkers. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(5):815-22.

[77] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*. 1999;100(25):2473-6.

[78] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest*. 2012;122(3):787-95.

[79] Odegaard JI, Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(11):619-26.

[80] Lieu C, Heymach J, Overman M, Tran H, Kopetz S. Beyond VEGF: inhibition of the fibroblast growth factor pathway and antiangiogenesis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2011;17(19):6130-9.

[81] Hernández-Díaz Y, de Los Angeles Ovando-Almeida M, Fresán A, Juárez-Rojop IE, Genis-Mendoza AD, Nicolini H, et al. Increased Leptin Levels in Plasma and Serum in Patients with Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2024;25(23):12668.

[82] Yang WH, Chen JC, Hsu KH, Lin CY, Wang SW, Wang SJ, et al. Leptin increases VEGF expression and enhances angiogenesis in

human chondrosarcoma cells. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(12):3483-93.

[83] Chang MC, Chang YT, Su TC, Yang WS, Chen CL, Tien YW, et al. Adiponectin as a potential differential marker to distinguish pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2007;35(1):16-21.

[84] Dalamaga M, Migdalis I, Fargnoli JL, Papadavid E, Bloom E, Mitsiades N, et al. Pancreatic cancer expresses adiponectin receptors and is associated with hypoleptinemia and hyperadiponectinemia: a case-control study. *Cancer Causes Control CCC*. 2009;20(5):625-33.

[85] Dranka-Bojarowska D, Lekstan A, Olakowski M, Jablonska B, Lewinski A, Musialski P, et al. The assessment of serum concentration of adiponectin, leptin and serum carbohydrate antigen-19.9 in patients with pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2015;66(5):653-63.

[86] Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Kaczka A, Borkowska A, Czupryniak L, Małeczka-Panas E. Subclinical Inflammation and Endothelial Dysfunction in Patients with Chronic Pancreatitis and Newly Diagnosed Pancreatic Cancer. *Dig Dis Sci*. 2016;61(4):1121-9.

[87] 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.

[88] Mizuno S, Nakai Y, Isayama H, Yoshikawa T, Saito K, Takahara N, et al. Visceral adiposity and high adiponectin levels are associated with the prevalence of pancreatic cystic lesions. *Int J Obes*. 2019;43(1):169-75.

- [89] Stolzenberg-Solomon RZ, Weinstein S, Pollak M, Tao Y, Taylor PR, Virtamo J, et al. Prediagnostic adiponectin concentrations and pancreatic cancer risk in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2008;168(9):1047-55.
- [90] Dimou NL, Papadimitriou N, Mariosa D, Johansson M, Brennan P, Peters U, et al. Circulating adipokine concentrations and risk of five obesity-related cancers: A Mendelian randomization study. *Int J Cancer.* 2021;148(7):1625-36.
- [91] Grote VA, Rohrmann S, Dossus L, Nieters A, Halkjaer J, Tjønneland A, et al. The association of circulating adiponectin levels with pancreatic cancer risk: a study within the prospective EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2012;130(10):2428-37.
- [92] Kadri Colakoglu M, Bostanci EB, Ozdemir Y, Dalgic T, Aksoy E, Ozer I, et al. Roles of adiponectin and leptin as diagnostic markers in pancreatic cancer. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(7):394-8.
- [93] White DL, Hoogeveen RC, Chen L, Richardson P, Ravishankar M, Shah P, et al. A prospective study of soluble receptor for advanced glycation end products and adipokines in association with pancreatic cancer in postmenopausal women. *Cancer Med.* 2018;7(5):2180-91.
- [94] Nogueira LM, Newton CC, Pollak M, Silverman DT, Albanes D, Männistö S, et al. Serum C-peptide, Total and High Molecular Weight Adiponectin, and Pancreatic Cancer: Do Associations Differ by Smoking? *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2017;26(6):914-22.
- [95] The Role of Adipokines in Health and Disease - PMC [Internet]. [citado 31 de julio de 2025]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10216288/>
- [96] Pezzilli R, Barassi A, Corsi MM, Morselli-Labate AM, Campana D, Casadei R, et al. Serum leptin, but not adiponectin and receptor for advanced glycation end products, is able to distinguish autoimmune pancreatitis from both chronic pancreatitis and pancreatic neoplasms. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(1):93-9.
- [97] Krechler T, Zeman M, Vecka M, Macasek J, Jachymova M, Zima T, et al. Leptin and adiponectin in pancreatic cancer: connection with diabetes mellitus. *Neoplasma.* 2011;58(1):58-64.
- [98] van Andel M, Heijboer AC, Drent ML. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology. *Adv Clin Chem.* 2018;85:115-47.
- [99] Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1321.
- [100] Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci AMS.* 2017;13(4):851-63.
- [101] Cheng H, Wang M, Su J, Li Y, Long J, Chu J, et al. Lipid Metabolism and Cancer. *Life.* 2022;12(6):784.
- [102] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26(3):439-51.
- [103] Kalkman HO. An Explanation for the Adiponectin Paradox. *Pharmaceuticals.* 2021;14(12):1266.
- [104] Suzuki S, Wilson-Kubalek EM, Wert D, Tsao TS, Lee DH. The Oligomeric Structure of High Molecular Weight Adiponectin. *FEBS Lett.* 2007;581(5):809-14.