
Impacte de la dieta als pacients amb càncer de pàncrees neuroendocrí: glucagonoma. Revisió bibliogràfica

Proposta Treball Final de Màster Nutrició i Salut

Autor/a: Belén Gil Torres Director/a: Eduard Reinoso

Juny 2019



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>)

Índex

1. INTRODUCCIÓ	4
1.1.1 <i>Tabla 1. Sigles utilitzades a la revisió bibliogràfica. Elaboració pròpia</i>	8
2. OBJECTIUS	9
2.1. OBJECTIU PRINCIPAL	9
2.2. OBJECTIUS SECUNDARIS	9
3. PREGUNTES INVESTIGABLES	10
4. METODOLOGIA	11
4.1. BASES DE DADES	11
4.2. ESTRATÈGIES DE RECERCA	11
4.3. FILTRES	11
4.4. PARAULES CLAU	11
4.5. GESTOR BIBLIOGRÀFIC	12
4.6. ARTICLES	12
4.6.1. <i>Imatge 1. Classificació dels articles revisats. Elaboració pròpia</i>	13
5. RESULTATS	14
5.1. CLÍNICA DEL GLUCAGONOMA	14
5.1.1 <i>Imatge 2. Plaques d'eritema migratori necrolític</i>	14
5.1.2 <i>Imatge 3. Lesions cutànies amb necrosi dels queratocits superficials</i>	16
5.2. EFECTES DE LA HIPERGLUCONÈMIA	17
5.2.1 <i>Imatge 4. Immunohistoquímica de un PNET en cos i cua de pàncrees</i>	17
5.2.2 <i>Imatge 5. Efectes metabòlics del desacoblament del receptor de glucagó al eix hepato-pancreàtic</i>	18
5.3. PAUTES DIETÈTIQUES ORIENTADES AL CÀNCER	19
5.3.1 <i>Tabla 2. Característiques dels diferents patrons dietètics i consells d'assessorament nutricional</i>	19
5.3.2 <i>Imatge 6. Esquema de les diferències dels efectes del dejú entre cèl·lules sanes i cèl·lules tumorals</i>	22
5.3.3 <i>Tabla 3. Components de fruites i verdures protectors enfront el càncer</i>	23
5.3.4 <i>Tabla 4*. Característiques dels articles científics revisats. Elaboració pròpia</i>	24
6. DISCUSSIÓ	26
7. APLICABILITAT I NOVES LÍNIES DE RECERCA	29
7.1.1 <i>Tabla 5. Escala ECOG</i>	30
8. CONCLUSIONS	31
9. BIBLIOGRAFIA	32

1. Introducció

El càncer ja és la segona causa de mortalitat al món, amb una de cada sis morts atribuïdes a aquesta malaltia. A l'any 2015 van morir 8,8 milions de persones degut a algun tipus de neoplàsia maligna(1).

L'*American Cancer Society* publica estadístiques anuals, amb la incidència i la mortalitat per càncer als EE.UU. La estimació per al 2019 és de 1.762.450 de casos nous i 606.880 morts. Aquestes dades situen al càncer com un problema important de salut pública (2).

Al nostre país, la incidència del càncer al 2018 va ser de 270.363 nous casos, dels quals 114.392 van ser dones, i 155.971 homes. Pels dos sexes, el tipus de tumor més freqüent és el colorectal (CCR) amb un percentatge del 14% sobre el total de casos. Per a les dones, el més freqüent és el de mama (29%) i per als homes el de pròstata (20%)(3).

La incidència del càncer a Espanya per al 2040, prevista per *Globocan Tomorrow*, és de més de 370.000 casos (4).

Pel que fa a la prevalença a 5 anys, -pacients als quals s'els ha diagnosticat càncer dintre dels 5 anys anteriors- aquesta és de 772.853 pacients, dels quals 358.434 seran dones i 414.419 seran homes. D'aquesta xifra, més de 400.000 continuen vius als 5 anys del diagnòstic (3).

Tot i que el CCR és el tumor gastrointestinal més freqüent, amb una taxa d'incidència futura al 2020 de 82 casos detectats per cada 100.000 habitants, el càncer de pàncrees també presenta xifres en augment, amb 17 casos per cada 100.000 habitants al 2020, que poden arribar fins als 23 al 2040. A l'any es detecten més de 11.000 nous pacients amb aquest càncer (3). Segons la incidència ocupa el rang 9 sobre 35 tipus de tumors diferents. Segons mortalitat, es troba al tercer lloc, pel darrere del càncer de pulmó i de colon, amb més de 7.000 defuncions al 2018 (4).

Al pàncrees es diferencien dos tipus principals de cèl·lules: exocrines i endocrines. Les primeres son les encarregades de secretar enzims pancreàtics al conducte del pàncrees, mentre que las segones secreten hormones al torrent sanguini. Les cèl·lules endocrines representen un nombre menor al pàncrees, i s'agrupen en els anomenats illots pancreàtics de Langerhans, a on produeixen hormones de gran rellevància per la organisme, com ara la insulina o el glucagó (5).

Quan aquests dos tipus de cèl·lules formen tumors, podem diferenciar entre tumors de pàncrees exocrins i endocrins. Dintre dels classificats com a endocrins, els localitzats als illots de Langerhans s'anomenen tumors neuroendocrins de pàncrees (PNET's), per la seva resposta en forma de secreció hormonal davant una senyal del sistema nerviós. En front la neoplàsia maligna, la resposta hormonal pot estar augmentada. Representen un 5% de tots els càncers de pàncrees.

Als illots es formen quatre subtipus de cèl·lules, cadascuna de les quals desenvoluparà una neoplàsia endocrina pròpia: les cèl·lules A formen glucagonomes, les B insulinomes, les D somastotinomes i les F el productor de polipèptid pancreàtic (PIP)(6).

Els tumors endocrins alhora, es classifiquen segons la seva ubicació respecte a l'arteria mesentèrica superior, en tumors endocrins del grup 1 -situats a la dreta-, o del grup 2 -situats a l'esquerra-.

El grup 1 recull els tumors que afecten de forma principal al cap del pàncrees i els del grup 2 corresponen als localitzats al cos i a la cua de la glàndula (6).

Depenent de la cèl·lula endocrina afectada, ens trobarem davant de un quadre clínic específic relacionat amb la hormona secretada en excés.

Quan les cèl·lules dels illots es veuen afectades per una neoplàsia maligna que causa una sèrie de símptomes, parlem de un tumor funcional. En el cas de la afectació de les cèl·lules A, en concret de les α -2, parlem de un glucagonoma, un tipus de càncer poc freqüent que representa només un 5-10 % dels PNET's, amb una incidència d'un entre vint milions, amb només 200 casos publicats.

Apareix de forma espontània, a pacients que no tenen antecedents familiars de tumors pancreàtics, si bé és cert, que es pot relacionar amb la neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1 [MEN1] (7)(8). Aquesta patologia es hereditària, transmesa de forma autosòmica dominant, es considera una malaltia rara, que afecta a 1 de cada 30.000 persones, i comporta una hiperactivitat de les glàndules endocrines, que pot acabar ocasionant un tumor al pàncreas, a les paratiroides o a la hipòfisi. També es coneix amb el nom de síndrome de Wermer (9). Es produeix per una mutació que inactiva el gen supressor de tumors MEN1. Aquest gen està situat al cromosoma 11q13, codificant per a la menina - proteïna nuclear de 610 aminoàcids- i podria estar relacionat amb la regulació de funcions cel·lulars com ara la replicació i/o la reparació del ADN (10)(11). Aquests pacients poden acabar desenvolupant neoplàsies a les tres glàndules, no al mateix temps, però sí espaiats en els temps.

La primera referència de un cas clínic de glucagonoma, feta per Becker, data de 1942, i la següent no va arribar fins al 1966 i va ser recollida per McGavran (12)(13).

El glucagonoma és un tumor de creixement lent, que afecta a més dones que homes, amb una mitjana d'edat de 52 anys. Es classifica al grup 2 dels tumors endocrins segons la seva situació anatòmica -situat a l'esquerra de l'arteria mesentèrica superior-. És de tipus únic i gran (més de 5cm), i en la majoria de casos té caràcter maligne. A data d'avui, el seu únic tractament -quan hi ha absència de metàstasis- el quirúrgic i consisteix en la seva resecció.

El seu diagnòstic es basa en una hiperglucagonèmia que ocasiona una diabetis mellitus lleu (80% dels pacients), acompanyada de hipoaminoacidèmia, anèmia normocítica normocromàtica (61%), eritema migratori necròtic (82%), -localitzat a les extremitats inferiors-, anomalies de la mucosa per erupcions mucocutànies, com estomatitis, glossitis i queilitis, nivells baixos de zinc, trombosi venosa profunda (50%), depressió (50%) i pèrdua de pes (90%). Aquests símptomes es coneixen amb el nom de *síndrome glucagonoma* (14). Per les seves sigles en anglès, els símptomes principals fan que aquesta síndrome també es conegui com la de les 4D: dermatosi, diabetis, *deep venous thrombosis* (trombosi venosa profunda) i depressió (8).

El glucagó estimula la producció de glucosa, mitjançant dos processos: la glucogenòlisi i la gluconeogènesi. Les concentracions plasmàtiques elevades d'aquesta hormona peptídica de 29 aminoàcids, donen com a resultat una hiperglucèmia, pròpia de la diabetis. La seva funció principal és l'augment de la expulsió de glucosa hepàtica, per pal·liar la hipoglucèmia (15).

L'eritema migratori necròtic és una lesió cutània caracteritzada per una para-neoplàsia rara, que ocasiona canvis a les vacuoles de les cèl·lules epidèrmiques altes, una necrosi extensa i una capa que es caracteritza per la cornificació ortoqueratòtica (16). És un símptoma molt característic a tenir en compte a l'hora de determinar el diagnòstic del glucagonoma, degut al seu alt percentatge d'aparició.

La pèrdua de pes severa i la hipoaminoacidèmia en aquests pacients, ve donada per l'efecte catabòlic del glucagó (8). El catabolisme inherent a una sobre producció de glucagó, fa que les concentracions sèriques d'aminoàcids disminueixin de manera

considerable, -podent afectar a les concentracions intersticials e intracel·lulars dels mateixos-, i ocasionen una pèrdua important de pes al pacient.

Donat que la clínica que acompanya a aquest tipus de tumor te aspectes que es poden intentar pal·liar amb la dieta, com ara la diabetis lleu, la anèmia, la hipoaminoacidèmia, el dèficit de zinc, les alteracions de la mucosa o la pèrdua severa de pes, seria interessant buscar un tractament dietètic que millori la qualitat de vida d'aquests pacients, tant si presenten tumors amb possibilitat de resecció o no.

Es una realitat que gaire bé el 50% dels pacients amb càncer segueix una dieta popular per intentar minimitzar l'impacte dels tractaments mèdics i/o la progressió del tumor. Entre aquestes dietes es poden trobar la cetogènica, la paleolítica, la dieta macrobiòtica, la vegana o la alcalina (17). Aquestes pautes poden ser adients, però sempre amb la supervisió de un professional de la salut, com ara un dietista-nutricionista, per tal de minimitzar l'impacte que pot tenir la interacció entre aliment-medicament.

La restricció calòrica, segons els últims estudis (18), podria ser rellevant a l'hora de frenar el creixement dels tumors, però no es aplicable a tots els pacients: els de risc de baix pes, els malalts que desenvolupen caquèxia o els immuno deprimits no la podrien dur a terme.

Les revisions més actuals (19), posen de manifest l'associació positiva per al dejú intermitent i la bona resposta dels tractaments oncològics, tot minimitzant el seu efecte citotòxic.

El tractament dietètic pot resultar de gran ajut en el pacient oncològic i seria molt beneficiós incloure'l en el conjunt de tractaments que rebrà, amb l'objectiu de millorar la seva qualitat de vida i la resposta tant a les teràpies de radio, com de quimio.

1.1.1 *Tabla 1. Sigles utilitzades a la revisió bibliogràfica. Elaboració pròpia*

<i>Sigles</i>	<i>Definició</i>
CCR	Càncer colorectal
PNET's	Tumors neuroendocrins pancreàtics
PIP	Productor polipèptid pancreàtic
MEN1	Neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1
GRPP	Polipèptid reactiu al glucagó
STF	Dejú intermitent
A1C	Hemoglobina glucosilada
ECOG	<i>Estern Cooperative Oncology Group</i>

2. Objectius

Els pacients amb glucagonomes que presenten el conseqüent síndrome clínic de les 4D: dermatosi, diabetis mellitus lleu, trombosi venosa profunda i depressió, podrien veure alleujats els símptomes mitjançant el tractament dietètic apropiat, tot combinant-lo amb el tractament mèdic.

Els objectius d'aquesta revisió bibliogràfica es centren en respondre si es podria millorar la qualitat de vida dels pacients amb glucagonomes, adaptant la seva dieta al seu estat físic i/o al tractament mèdic.

Per lo qual, aquesta revisió bibliogràfica constarà de:

2.1. Objectiu principal

1. Relacionar la millora en la qualitat de vida dels pacients de glucagonoma amb el seguiment de una dieta terapèutica aplicada, segons els resultats trobats a la recerca dels últims *papers* publicats sobre el tema.

2.2. Objectius secundaris

1. Trobar els últims avenços relacionats amb l'alimentació per al tractament de la diabetis mellitus, per tal de poder-los aplicar als pacients que presentin la síndrome glucagonoma, d'entre els estudis publicats als darrers 5 anys.
2. Buscar entre la literatura publicada durant els últims 15 anys, el paper de l'alimentació com a tractament pal·liatiu d'aquests tipus de tumor, per poder alleujar símptomes com ara la estomatitis, la glossitis o bé la pèrdua de pes com a conseqüència de la urea gènesis o la glucogènesis inherent al glucagonoma.
3. Revisar si la nutrigenètica i la nutrigenòmica podrien modular els efectes produïts a causa del defecte genètic sobre el gen que codifica la proteïna menina, als pacients amb MEN1.

3. Preguntes investigables

Podria un tractament dietètic millorar la qualitat de vida dels pacients diagnosticats amb un PNET de les cèl·lules α -2 ?

4. Metodologia

4.1. Bases de dades

Es va començar la recerca de la literatura publicada durant els últims 15 anys, a les bases de dades bibliogràfiques més reconegudes dins l'àmbit sanitari (20)(21):

-**Pubmed**, amb rang de institut nacional de salut, pertany a la Biblioteca Nacional de Medicina dels Estats Units. Motor de recerca de la base de dades MEDLINE.

-**Scielo**. Sigles de *Scientific Electronic Library On Line*. Base de dades que recull els millors articles publicats a països iberoamericans

-**Embase**, promocionat per la editorial científica líder dins el món científic, mèdic i de tecnologia Elsevier. Constitueix la base de dades més gran a l'àmbit biomèdic d'Europa.

-**Scopus**. Base de dades de cites i resums de la millor qualitat a la Web.

4.2. Estratègies de recerca

Les estratègies de recerca van ser el llenguatge controlat -MESH a Pubmed- i DeCS.

4.3. Filtres

Els filtres de recerca utilitzats han sigut:

- * Meta-analysis, Review, Clinical Trial, Randomized Controlled Trial.
- * Free full text
- * Last 10 years
- * Humans

4.4. Paraules clau

Les paraules clau van ser càncer de pàncrees, glucagonoma, síndrome glucagonoma, tumor neuroendocrí, MEN1, *ketogenic diet*, *cancer diet*, *short term fasting*.

4.5. Gestor bibliogràfic

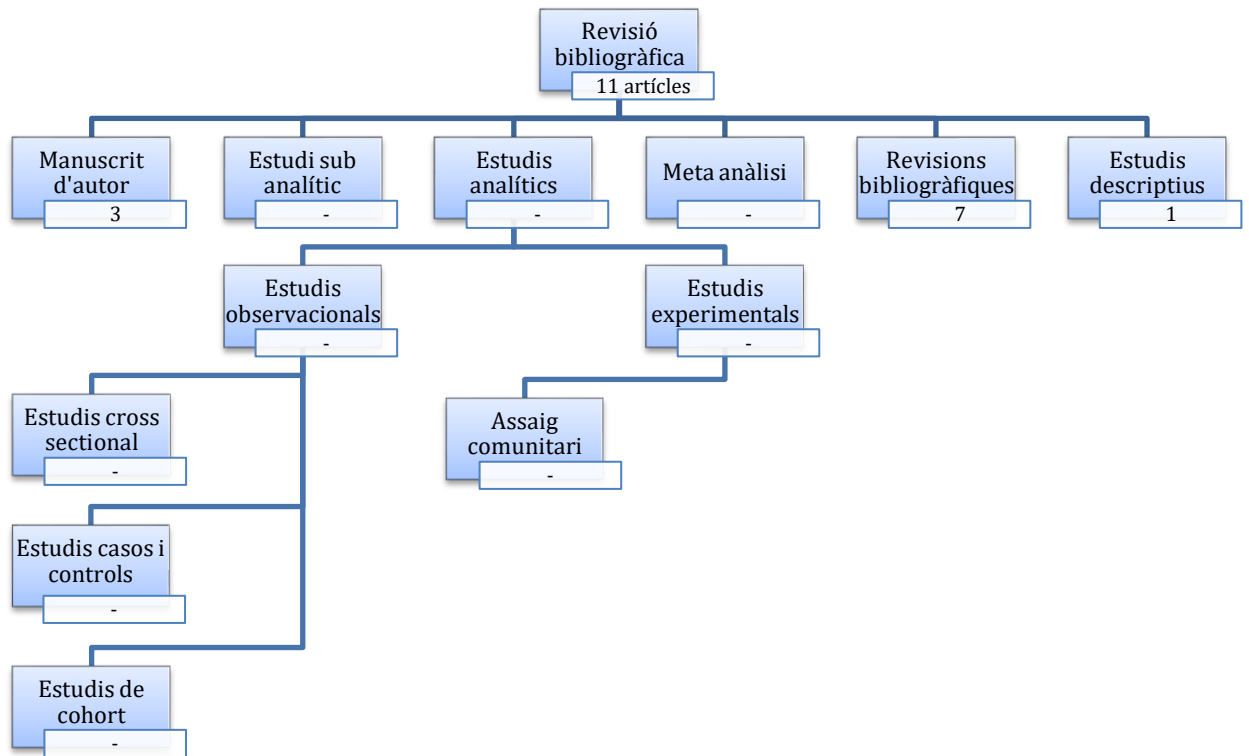
Per organitzar tota la literatura es va fer servir el gestor bibliogràfic Mendeley. Es va crear una carpeta pròpia del Treball de Fi de Màster, dins la qual es van obrir les subcarpetes corresponents a *dades càncer*, *glucagonoma*, *tractament glucagonoma*, *MEN1*, *diabetis mellitus* i *tractament dietètic càncer*.

4.6. Articles

A aquesta revisió s'analitzen 10 articles científics, publicats a les bases de dades Pubmed i Scielo, entre els anys 2000 i 2019. Dels articles revisats, no hi ha cap meta anàlisi, 7 son revisions bibliogràfiques, 3 son manuscrits d' autor, en concret casos clínics, no s'ha trobat cap estudi sub analític, 1 es un estudi descriptiu i no hi ha cap estudi analític. (Imatge 1).

Alguns estudis tenen més de 10 anys, però s'han citat per a introduir conceptes i aclarir aspectes bàsics del tema a revisar.

4.6.1. Imatge 1. Classificació dels articles revisats. Elaboració pròpia



5. Resultats

5.1. Clínica del glucagonoma

El glucagonoma cursa amb una clínica molt definida, que presenta uns símptomes característics agrupats sota el terme *síndrome glucagonoma*. Rodríguez et al van recollir tots aquests símptomes al cas clínic de una dona de 45 amb glucagonoma pancreàtic (16), al igual que Vinik et al, al capítol de sistemes hormonals difusos i síndromes de tumors neuroendocrins del seu llibre d'endocrinologia, publicat a Endotext al any 2000, i que feia referència al *síndrome glucagonoma* (8).

Eritema migratori necrolític

Es tracta d'una erupció cutània característica del glucagonoma, que afecta al 82 % dels pacients (8). Podria ser la primera manifestació de la clínica amb la qual cursa el glucagonoma, segons apuntaven Rodríguez et al (16) i es classifica dintre de les dermatosis paraneoplàsiques.

Les primeres manifestacions són unes plaques eritematoses, de caràcter migratori, que s'escamen i tenen una part central amb hiperpigmentació. Les vores tenen crostes escamoses. Solen aparèixer a la part del tronc, la regió perianal, als colzes, a mans i a peus i a les zones dels plecs antecubitals, tal i com es mostra a la *Imatge 2* (16).



5.1.1 Imatge 2. Plaques d'eritema migratori necrolític.

Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Eritema necrolítico migratorio y glucagonoma pancreático. *Biomédica* [Internet]. 2016 May 23. 36(2):176

Diabetis mellitus de tipus 2 lleu

El 80 % dels pacients amb glucagonoma desenvolupen aquesta patologia, segons van recollir Vinik et al (8).

El glucagó produeix resistència a la insulina – la incapacitat de la insulina per portar a terme la seva acció-, que pot ocasionar una diabetis en sí mateixa a aquests tipus de pacients, els quals veuen incrementada la seva secreció d'insulina a causa del tumor, com va descriure l'article de Adeva-Andany et al, "Efectes metabòlics del glucagó als humans", publicat a la revista *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* aquest mateix any (22).

Tot i no tenir un dèficit en la secreció d'insulina, els pacients amb glucagonoma van adquirir una diabetis dependent de insulina, que va desaparèixer després de la cirurgia de resecció.

Trombosi venosa profunda

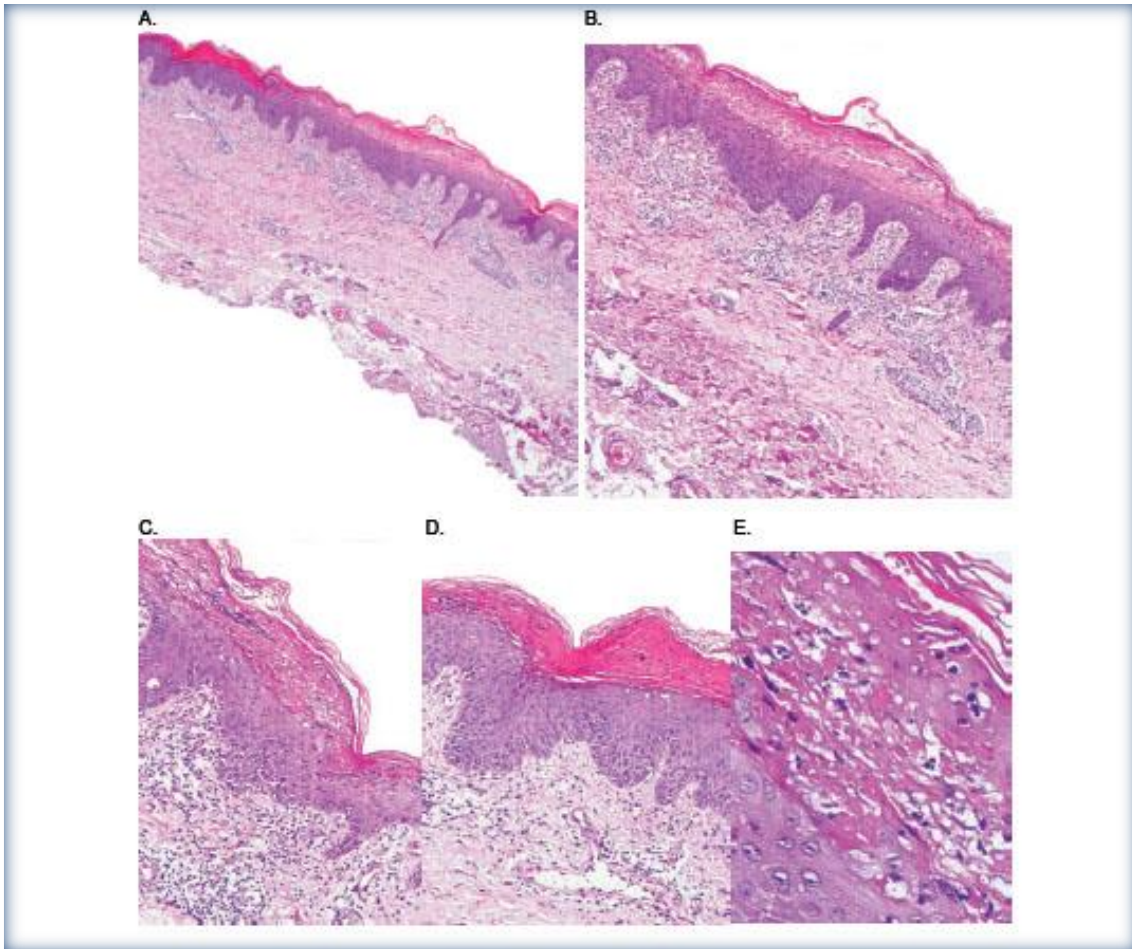
La diabetis pot cursar amb complicacions circulatòries, i quan es tracta d'una diabetis adquirida per un glucagonoma, el risc de patir complicacions vasculars va afectar fins a un 50% dels pacients amb aquest tumor. La trombosi venosa profunda i fins i tot les embòlies pulmonars poden aparèixer quan es pateix aquests tipus de PNET (8).

Anomalies de la mucosa

L'excés de glucagó va ocasionar importants dèficits nutricionals que es van relacionar amb lesions a les mucoses, com ara glossitis, queilitis o estomatitis, associades a una falta de zinc.

Els efectes metabòlics del excés de glucagó van ser l'augment de la glucogenòlisi, la lipòlisi i la gluconeogènesis a través dels aminoàcids, produint una baixada sèrica dels mateixos. Això va ocasionar un augment del àcid araquidònic als teixits cutanis, que va tenir com a conseqüència les lesions dèrmiques abans descrites, i que es poden observar a la Imatge 3 (16).

5.1.2. Imatge 3. Lesions cutànies amb necrosi dels queratocits superficials.



Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Eritema necrolítico migratorio y glucagonoma pancreático. *Biomédica* [Internet]. 2016 May 23. 36(2):176

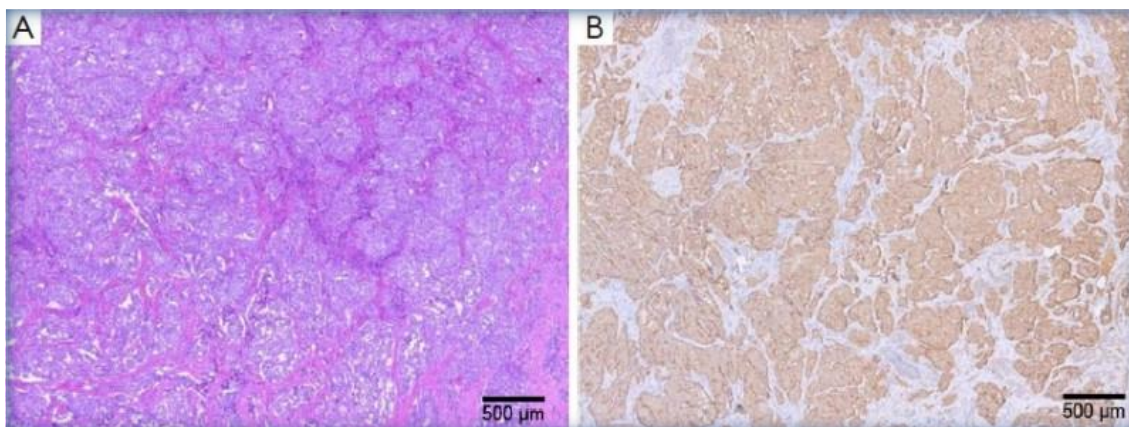
Depressió

L'alteració hormonal que van presentar els pacients amb glucagonoma, va afectar el seu estat anímic i fins a 50% dels mateixos va arribar a patir depressió associada al tumor (8)(12)(14)(16).

5.2. Efectes de la hipergluconèmia

No tots els PNET's son funcionals. Quan ho son, la secreció de glucagó es veu augmentada, i ocasiona el síndrome clínic denominat hiperglucagonèmia. En probes diagnòstiques per imatge de un PNET , es pot observar tinció immunohistoquímica positiva per a glucagó, marcada en marró. (Imatge 4) (8).

5.2.1. Imatge 4. Immunohistoquímica de un PNET en cos i cua de pàncrees.

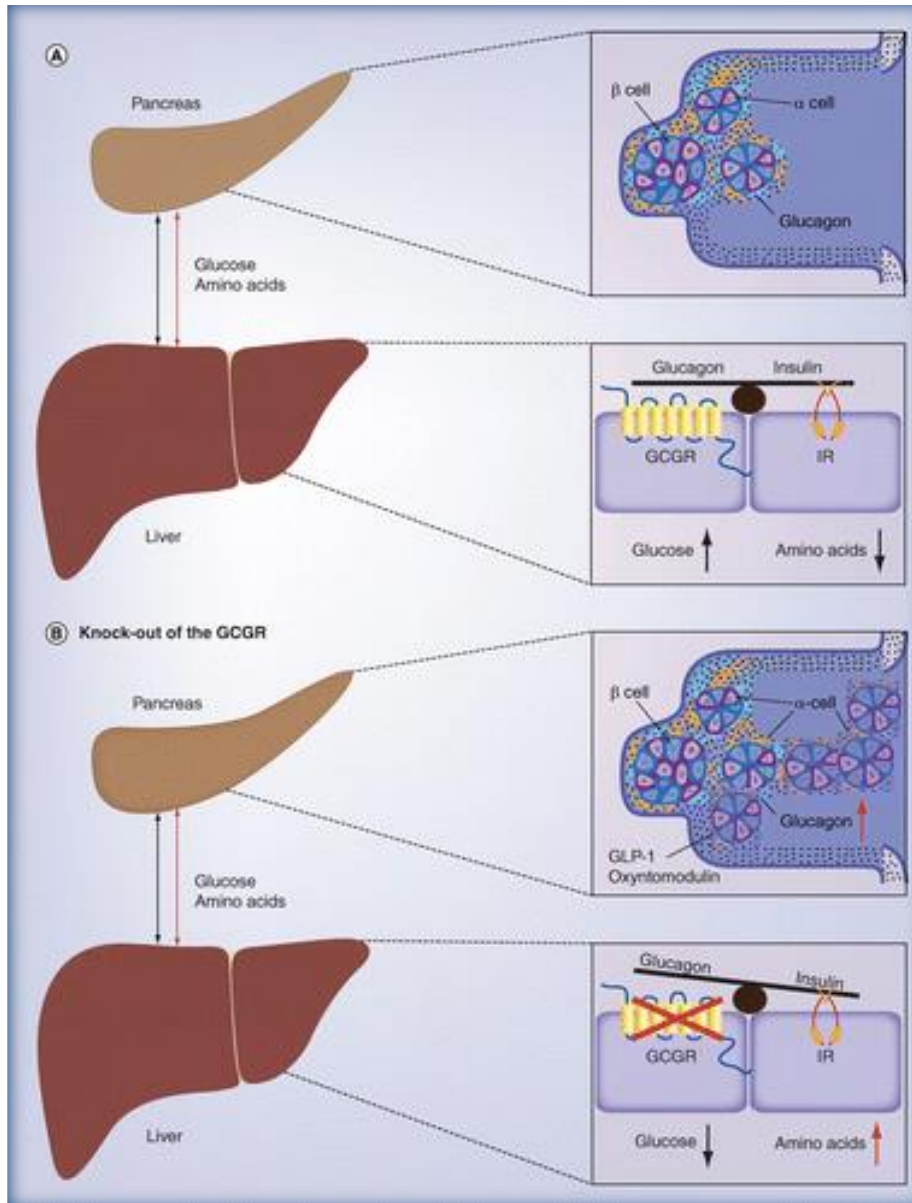


Vinik A, Pacak K, Feliberti E, Perry RR. Glucagonoma Syndrome [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000.

El glucagó augmenta els nivells de glucosa a la sang, mitjançant la gluconeogènesi i la glucogenòlisi. L'efecte més immediat de la hiperglucagonèmia pròpia dels glucagonomes, és la diabetis mellitus, però a banda d'aquesta patologia secundària al tumor, també es va observar una retro-alimentació hepato-pancreàtica que va influir en la regulació del metabolisme dels aminoàcids, tot ocasionant hipoaminoacidèmia (Imatge 5) (23).

A la figura A, es veu l'equilibri normal entre glucagó e insulina a nivell hepàtic, mentre que la figura B, s'observa el bloqueig *-knock out-* específic del polipèptid reactiu al glucagó (GRPP) del fetge. Aquest bloqueig va ocasionar hiperaminoacidèmia, hipersecreció de glucagó, i una hiperplàsia de les cèl·lules α pancreàtiques, que no va afectar, no obstant, a les cèl·lules β .

5.2.2. Imatge 5. Efectes metabòlics del desacoblament del receptor de glucagó al eix hepato-pancreàtic.



Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Pedersen J, Knop FK HJ. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark Med* [Internet]. 2016.10(11):1141–51.

En subjectes sans, el glucagó s'encarrega del manteniment de la euglucèmia mitjançant l'augment de la producció de glucosa al fetge en dejú, fent servir els processos de glucogenòlisi i gluconeogènesi.

Quan es produeix una hiperglucagonèmia, puja la concentració sèrica de glucagó a plasma, tot inhibint la secreció d'insulina. Aquesta característica de la bioquímica de la diabetis -en aquest cas, secundària al tumor- va reflectir la importància de la hipòtesi bihormonal en els pacients amb glucagonoma (23).

5.3. Pautes dietètiques orientades al càncer

Gaire bé la meitat dels pacients amb càncer, segueixen algun tipus de dieta popular, tal i com recullen Zick, Snyder i Abrams al seu article de revisió (17) publicat a la revista *Oncology*, al novembre de 2018. Entre d'altres, aquesta revisió va reflectir les característiques -tant positives, com negatives- de les dietes alcalines, paleolítiques, cetogèniques, veganes i macrobiòtiques i va incloure consells nutricionals per fer-les més adients (Tabla 2).

5.3.1. *Tabla 2. Característiques dels diferents patrons dietètics i consells d'assessorament nutricional*

Patró dietètic	Inclou	Limita	Dèficits	Consells nutricionals
Cetogènic	Carns, aus, peix, carns processades, formatges i cremes de llet, vegetals amb pocs carbohidrats (crucíferes, cogombre, alvocat, coco, de fulla verda) greixos i olis, fruits secs i poca quantitat de fruites amb pocs carbohidrats.	Carbohidrats amb diferents nivells de sucres inherents: gra, llegum, llet, fruites, alguns vegetals i midons	Poca ingesta de fruites, verdures i fibra. Alta ingesta de greixos saturats. Risc de falta de vitamina D, calci i electròlits. Risc de càlculs renals amb pacients amb histologia familiar.	Valoració de suplementar la vitamina D i el calci. Augmentar ingesta de fruits vermells. Incloure fulla verda amb cada àpat. Triar fonts de proteïnes saludables: prioritzar peix gras davant carn vermella o processada. Prioritzar greixos vegetals.
Macrobiòtic	Cereals integrals: arròs, mill, civada, ordi, sègol, blat sarraí. Peix blanc, soja, llegums (azuki, lenties, pèsols). Vegetals com carbassa, pastanagues, bolets i algues com la kombu o nori. Fruits secs, llavors i té verd.	Carn vermella, porc, aus, alguns peixos, greixos animals, ous, sucres refinats, edulcorants artificials, alcohol i additius químics.	Risc de dèficit de vitamina D, B12 i calci.	Augmentar consum de peixos blaus. Incloure aliments fortificats amb vitamina D, calci i B12.

Paleolític	Carns magres, productes animals, peix, fruites i vegetals	Llegums, cereals, sucres, sal afegida, cafè, alcohol, processats com olis refinats, cereals ensucrats, farinacis o conserves	Risc de nivells insuficients de vitamina D, calci i de iode.	Prioritzar consum de peixos blaus davant carns vermelles i/o processades. Augmentar consum de greixos vegetals sense refinar. Assegurar ingesta de fruites i verdures adequada.
Vegà	Cereals, olis vegetals, llavors, fruits secs, llegums, fruites i verdures.	Tots els productes d'origen animal, fins i tot la mel	Alt risc de dèficit de ferro, vitamina B12, calci, zinc i vitamina D.	Suplementar vitamina B12 Incloure aliments fortificats amb vitamina D i calci. Augmentar consum d'aliments rics en ferro i zinc.
Alcalí	Aliments alcalins en un 80% del total de la dieta: vegetals (bròquil, coliflor, cogombre, kale, enciam, ceba, pèsols, espinacs...), fruites amb poca sucre inherent (pomes, plàtans, fruits vermells, llimona, taronja, préssec, pera, meló...) i algunes llegums.	Aliments "acidificants" del organisme: carn vermella, porc, aus, peixos, ous, cafè, sucre, alcohol. Suposen només un 20% del total de la dieta.	Els mateixos dèficits, amb menys risc, que la dieta vegana.	Suplementar vitamina B12 Incloure aliments fortificats amb vitamina D i calci. Augmentar consum d'aliments rics en ferro i zinc.

Zick M, Snyder D, Abrams DI. Pros y contras de las estrategias dietéticas populares entre los pacientes con cáncer. *Oncology [Internet]*. 2019;32(11):542–7

D'altres autors, com O'Flanagan, Smith, McDonell i Hursting, revisaren la relació entre càncer i restricció calòrica, al seu article "When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy", publicat al 2017 per la revista *BMC Medicine* (18). Els resultats de la restricció calòrica d'un 30% del valor calòric total, sense incorre a la desnutrició, van donar resultats positius davant els tractaments citotòxics, els perfils lipídics i el metabolisme dels pacients amb càncer. La inflamació sistèmica també va millorar amb la restricció de calories. No obstant els prometedors resultats d'aquesta estratègia dietètica, no tots els pacients de càncer son candidats a la seva aplicació: quan hi ha caquèxia, immunosupressió o risc de baix pes, seria convenient triar altres tipus de pautes nutricionals.

Klement et al, van fer una revisió (24) sobre els efectes dels carbohidrats sobre les cèl·lules tumorals, tot recollint com el perfil glicòlic alterat al alça, pot afectar de manera negativa als pacients amb tumors. Del seu article "Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation", s'extreuen resultats positius per dietes pobres en carbohidrats, com a pauta dietètica per minimitzar la progressió tumoral.

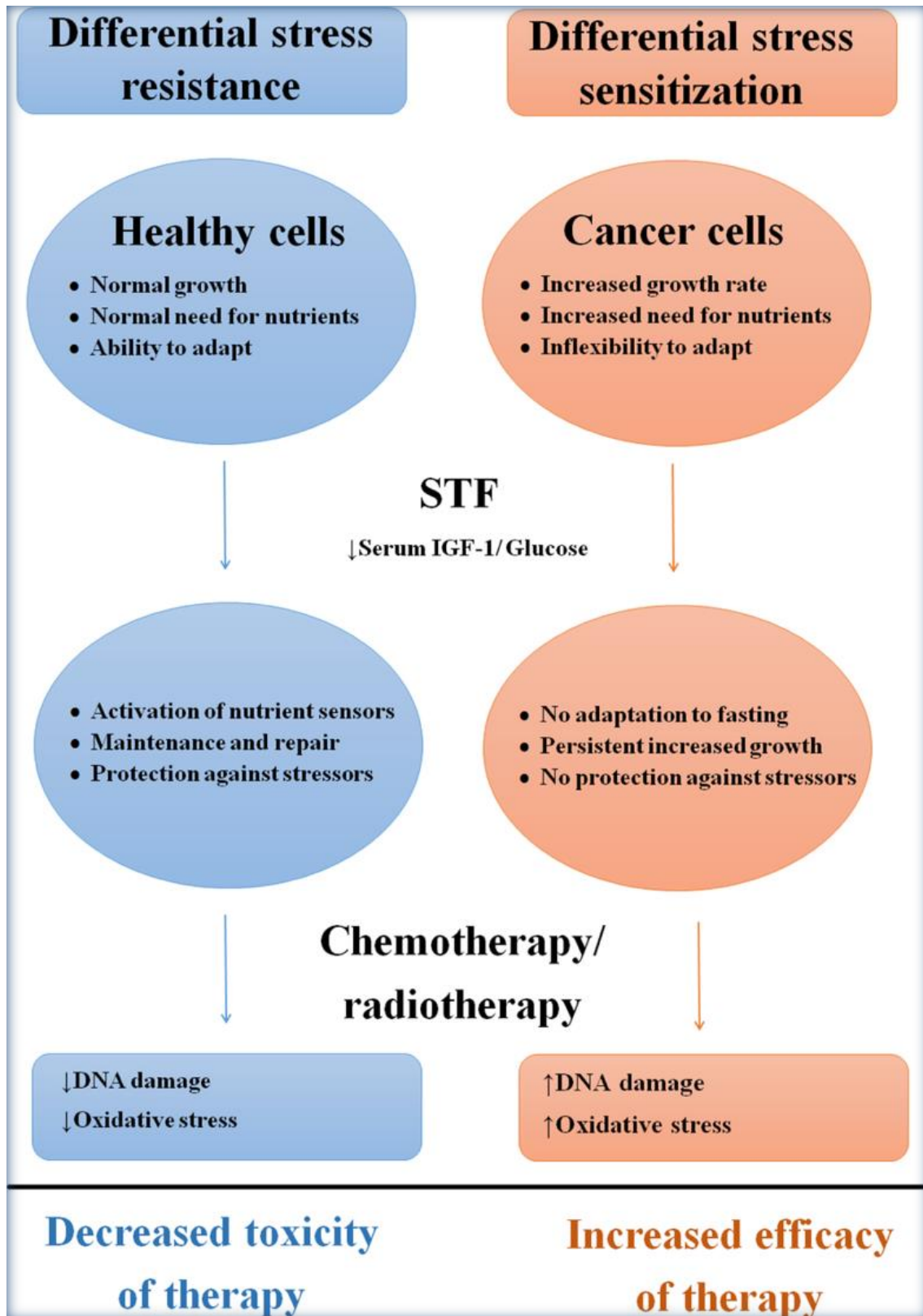
Dintre de les estratègies mes recents, i amb les expectatives mes prometedores, es troba el dejú intermitent (STF), els efectes del qual queden recollits a la revisió (19) de De Groot, Pijl, van der Hoeven i Kroep, publicat aquest mateix any a la revista *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, amb títol: "Effects of short-term fasting on cancer treatment".

A la revisió es conclou que el dejú intermitent protegeix de la toxicitat dels tractaments quimioteràpics, alhora que millora la eficàcia dels mateixos.

Respecte a la seva influència cel·lular, destacar que reforça a les cèl·lules sanes -tot millorant els seus nivells d'estres- i fa mes febles a les cèl·lules tumorals enfront les toxines, tal i com es veu a la Imatge 6, extreta de la mateixa revisió.

Es va reflectir la possibilitat de no poder-lo aplicar a tots els casos de càncer, per la seva durada, o bé per la pèrdua de pes que pot comportar.

5.3.2. Imatge 6. Esquema de les diferències dels efectes del dejú entre cèl·lules sanes i cèl·lules tumorals.



De Groot S, Pijl H, Van Der Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2019.38(209).

Ja al 2015, Requejo y Rubio, van recollir a la seva revisió *Nutrición y Cáncer* (25), publicada a la revista *Nutrición Hospitalaria*, l'efecte que diferents grups d'aliments o de nutrients, poden tenir sobre la prevenció o la recurrència enfront els tumors.

El grup d'aliments que sembla que podria mostrar millors resultats preventius es el de les fruites i les verdures, pels components que tenen, tal i com es mostra a la tabla 3, extreta de la revisió. Destaquen també la soja i els derivats de la soja i el peix.

Per contra, els aliments que destaquen com a possibles factors de risc de patir un tumor són les carns vermelles i processades, els làctics i l'alcohol.

La obesitat pot ser també un factor de risc alhora de desenvolupar una neoplàsia.

5.3.3. *Tabla 3. Components de fruites i verdures protectors enfront el càncer.*

<i>Tipus de fitoquímic</i>	<i>Components</i>	<i>Aliments a on trobar-los</i>	<i>Activitat anti-tumoral</i>
Carotenoides	α-Caroté, β-Caroté, Licopé, β-Criptoxantina, Luteina, Astaxantina	Fruites i vegetals grocs, verds foscos o vermells.	Antioxidant, modula metabolisme carcinogènic, inhibeix proliferació cel·lular, inhibeix expressió de oncogens, estimula funció immunològica, efectes beneficiosos en transformació i diferenciació cel·lular, estimula comunicació intercel·lular.
Components organosulfurats	Dialil Sulfit, dialil bisulfit, alil metil trisulfit, ditioiones	Sulfits, vegetals de tipus allium (all ceba), ditioiones, crucíferes (bròquil).	Augmenta l'activitat enzimàtica de fase II, inhibeix la proliferació cel·lular, indueix la diferenciació cel·lular, altera el metabolisme de les hormones esteroidees, inhibeix la activitat de la ornitina decarboxilasa.
Polifenols	Àcids fenòlics, àcids hidroxicinàmics (cúrcuma), flavonols, flavones, catequines, teaflavines, resveratrol.	Vegetals y fruites, té verd (catequines), té negre (teaflavines), vi tinto (resveratrol)	Redueix la producció de aductes de DNA, inhibeix la proliferació cel·lular, indueix arrestament del cicle cel·lular y apoptosis, inhibeix vies de transducció de senyal, augmenta la comunicació intercel·lular, augmenta funció immune.

Requejo OH, Rubio Rodríguez C. *Nutrición y cáncer*. *Nutr Hosp Nutr Hosp [Internet]*. 2015 [cited 2017 Feb 10];3232(1):5–725.

5.3.4. *Tabla 4*. Característiques dels articles científics revisats. Elaboració pròpia.*

<i>Disseny</i>	<i>Primer autor</i>	<i>Temàtica</i>	<i>Sub temàtica</i>	<i>Participants</i>	<i>Resultats</i>
Descriptiu	Vinik 2000 (8)	Síndrome glucagonoma	Eritema migratori necrolític Trombosi venosa profunda	Pacients amb glucagonoma descrits a diferents articles científics	Diagnòstic
Cas clínic	Rodríguez 2016 (16)	Glucagonoma	Eritema migratori necrolític Anomalies de la mucosa	Pacient de 45 anys amb pèrdua de pes, polidípsia, polifàgia, plaques eritematoses, pèrdua de cabell i vòmits amb dolor abdominal	Diagnòstic
Revisió	Adeva-Andany 2019 (22)	Glucagó	Diabetis melitus	Article sense participants	La ingesta de proteïnes animals activa la secreció de glucagó.
Cas clínic	Manuel 2004 (12)	Glucagonoma	Depressió	Pacient de 49 anys amb lesions dèrmiques de 18 mesos evolutius	Diagnòstic
Cas clínic	García-Plata 2004 (14)	Glucagonoma	Depressió	Pacient de 57 anys amb dermatitis en extremitats inferiors, lesions eritematoses, anorèxia, astènia i pèrdua de pes.	Diagnòstic
Revisió	Wewer 2016 (23)	Glucagó	Hiper gluconèmia	Article sense participants	El glucagó no es limita a la regulació de la glucosa en sang. Inclou el metabolisme dels aminoàcids.

Revisió	Zick 2019 (17)	Dieta	Dietes populars pacient oncològic	i	Article sense participants	El 50% dels pacients oncològics segueix alguna dieta popular
Revisió	O'Flanagan 2017 (18)	Dieta	Restricció calòrica		Article sense participants	La restricció calòrica pot millorar els tractament de radio i quimioteràpia.
Revisió	Klement 2014 (24)	Dieta	Carbohidrats i teràpia oncològica		Article sense participants	Possibilitat de sinèrgia entre restricció de calories i de carbohidrats i eficàcia dels tractament oncològics.
Revisió	De Groot 2019 (19)	Dieta	Dejú intermitent (STF)		Article sense participants	STF pot millorar eficàcia i tolerància a tractaments quimioteràpics
Revisió	Requejo 2015 (25)	Dieta	Protecció o risc de grups d'aliments respecte al càncer		Article sense participants	Els diferents grups d'aliments o nutrients poden ser beneficiosos o presentar risc enfront un tumor.

**Articles endreçats segons ordre d'aparició de la subtemàtica a l'apartat 5 de Resultats.*

6. Discussió

Gairebé la meitat dels pacients que pateixen algun tipus de tumor, es preocupa per la seva alimentació (17). Tot buscant una millora a la resposta dels seus tractaments i alhora intentant pal·liar els efectes secundaris dels mateixos, segueixen alguna dieta popular.

Aquestes dietes poden tenir l'efecte contrari al desitjat, ja que la majoria presenta dèficit d'algun grup d'aliments o be d'algun nutrient específic.

La revisió de les principals dietes populars suggereix que s'haurien de modificar per tal de ser complertes i garantir l'aportació de tots els requeriments nutricionals necessaris. Algunes dietes seguides eliminen grups d'aliments que han mostrat evidència de ser beneficiosos davant la prevenció de tumors. La majoria de les dietes populars seguides pels pacients oncològics fomenta el consum de fruites i verdures, tret de la cetogènica. (17).

De fet, el consum de fruites i verdures ha evidenciat possibles beneficis a l'hora de prevenir l'aparició de neoplàsies (25).

Per això, les dietes vegetarianes, macrobiòtiques, alcalines o paleolítiques que inclouen percentatges alts de fruites i verdures, podrien resultar beneficioses enfront la recurrència del càncer o be quan s'han de seguir tractaments oncològics.

Cal destacar que totes haurien de ser revisades abans per un dietista-nutricionista, per tal de suplir els possibles dèficits nutricionals que presenten gairebé la majoria d'elles (17).

El seguiment de una dieta popular- sense la supervisió de un professional de la nutrició- per part de un pacient oncològic, suposa un risc afegit a la seva patologia. Certs nutrients podrien interactuar amb els fàrmacs pautats i el oncòleg hauria d'estar informat de qualsevol canvi a la seva alimentació.

Per això es preferible que, dintre del equip que ha de tractar a aquests pacients, estigui integrada la figura del dietista, que treballi conjuntament amb la resta de personal sanitari.

Més que seguir una dieta concreta amb poca evidència científica respecte a la millora dels tractaments o a la possible recurrència del càncer , les últimes revisions orienten cap al seguiment de pautes molt ben definides, com ara la restricció de un macronutrient

-carbohidrats- o bé la restricció energètica, mitjançant el dejú intermitent, com a estratègia per millorar la efectivitat dels tractaments químic i radioteràpics (24).

Els articles revisats sobre els efectes de la nutrició en els pacients oncològics son quasi tots molt recents, lo que es pot interpretar com una nova línia d'interès per la alimentació, que va mes enllà del merament estètic, i es centra en la recuperació de la salut.

En l'àmbit sanitari, la preocupació per l'estat nutricional del pacient i com afecten els tractaments o la evolució de la patologia respecte al dèficit de nutrients, cada cop es més evident. Tan sols el fet de que les pautes dietètiques es considerin part del tractament a seguir, ja ens dona una orientació del rol que pot adquirir l'alimentació en els pròxims anys.

Els resultats trobats als diferents estudis coincideixen en el fet de la restricció: tant calòrica com de carbohidrats (18) (24).

Les revisions de les dades mostren coincidència en el fet de limitar la energia de les dietes, ja que pot ser beneficiós de cara als pacients amb càncer.

Es possible que el dejú intermitent sigui beneficiós per millorar la eficàcia dels tractaments de quimioteràpia, tot reduint la seva toxicitat. Aquesta línia d'investigació encara es molt recent, però sembla ser la mes prometedora (19).

La restricció calòrica podria millorar també la tolerància i/o eficàcia dels diferents tractaments que segueixen els pacients amb tumors.

Per altre banda, reduir l'aportació de carbohidrats sembla donar alhora bons resultats en persones amb patologies com la diabetis o tumors agressius com el glucagonoma. De fet, el repòs del sistema digestiu en aquests tipus de tumors, ja de per si es una bona mesura, sempre que no es comprometi l'estat nutricional del pacient.

Un cop analitzats els resultats, ens trobem amb que hi ha més part teòrica que pràctica. Encara hi ha molts pocs estudis analítics que vinguin a confirmar aquestes teories.

La teoria existent implica que podria ser el moment adient de començar a dur a la pràctica estudis observacionals amb la població que pateix algun tipus de tumor pancreàtic, i per què no, amb pacients amb glucagonoma.

Seria molt valuós observar la evolució dels pacients durant el seu tractament de radio o quimioteràpia segons el tipus de pauta dietètica escollida.

S'ha de tenir en compte que no tots els pacients amb tumors, son candidats a les restriccions proposades: la caquèxia, la desnutrició, la immunosupressió o un baix pes, condicionaran que es puguin dur a terme, amb lo qual, la possible evidència dels resultats quedaria compromesa (18)(19).

Valdria la pena qüestionar, si al igual que els fàrmacs son indispensables en pacients amb tumors, no ho hauria de ser també el tractament dietètic.

En el cas del glucagonoma es fa evident que la dieta juga un paper important per la diabetis secundària al tumor, la qual requereix tractament dietètic. En pacients amb un glucagonoma, la dieta suposa un tret fonamental per tal de millorar la seva qualitat de vida i poder pal·liar els efectes negatius derivats del tumor. Mitjançant les pautes dietètiques adients, es poden millorar nivells de glucosa -diabetis-, zinc -eritema migratori necrolític- o aminoàcids -hipoaminoacidèmia-.

Des de el punt de vista no tan sols de la desnutrició, si no de poder millorar els resultats de un tractament o la qualitat de vida del pacient, fa que resulti gairebé imprescindible la presencia de les unitats de nutrició clínica i dietètica als departaments oncològics dels centres hospitalaris.

7. Aplicabilitat i noves línies de recerca

Després de recollir els resultats de la revisió bibliogràfica, sorgeix l'interrogant de quant efectiu pot resultar el dejú intermitent en pacients amb tumors digestius de forma general, i en pacients amb glucagonoma de forma particular.

La revisió mostra molta més part teòrica que pràctica, amb escassos estudis analítics realitzats amb pacients oncològics i el tipus de dieta que han portat anys enrere al desenvolupament de la malaltia.

Per tot això, una nova línia de recerca podria ser un estudi analític observacional, de casos i controls, de caràcter prospectiu, que mostrés l'impacte de la intervenció del dejú intermitent en pacients amb glucagonoma i en pacients amb risc de desenvolupar glucagonoma.

La població diana del estudi, serien pacients amb glucagonoma -casos-, i pacients amb risc de desenvolupar un glucagonoma per cursar neoplàsia endocrina múltiple de tipus 1 [MEN1] -controls-, sense caquèxia i amb normopes.

Aquest tipus d'estudi està indicat per a malalties rares, com ara el glucagonoma, i té la avantatge de poder-se fer amb mides de mostra relativament petites. A més, el temps d'execució no sol ser molt ampli i són més econòmics que d'altres estudis analítics observacionals, com els de cohorts.

La intervenció del dejú intermitent es faria durant un període de quatre mesos, en finestres de dejú/ingesta d'aliments de 16/8 hores (pacients amb diabetis podrien no tolerar finestres de dejú més amplies), en dies alterns, a raó de no més de 3 per setmana (19) i sempre sota supervisió del equip d'oncologia dels centres on es realitza l'estudi.

Dins la finestra de temps de ingesta de 8 hores, s'intentaria assolir els requeriments energètics i nutricionals diaris dels pacients, per tal de no crear dèficit calòric que pugues comprometre el normopes del malalt.

La recollida i optimització de les dades, es faria mitjançant un programa informàtic desenvolupat amb la finalitat de comparar les dades introduïdes dels casos i els controls, després dels períodes de dejú intermitent.

En aquest estudi, la variable independent seria el dejú intermitent, mentre que les dependents serien els marcadors tumorals, els nivells de pre-albúmina i albúmina sèrica que mostressin estat nutricional de forma regular, el pes, la glucosa en dejú i la hemoglobina glucosilada [A1C].

La estratègia d'anàlisi de dades consistiria en realitzar hemogrames i analítiques clíniques com la mesura de la glucosa en dejú i la A1C i la mesura del pes amb periodicitat setmanal. D'aquesta manera, es podria observar la millora o l'empitjorament de la diabetis, de la malnutrició i de l'avanç o la estabilitat del tumor.

A mes, s'aniria comprovant la qualitat de vida de la població, mitjançant la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] recollida a la tabla 5, també de forma setmanal.

7.1.1. Tabla 5. Escala ECOG.

GRAU	ESTAT DE RENDIMENT ECOG
0	Totalment actiu, capaç de dur a terme tot el rendiment previ a la malaltia sense restriccions.
1	Restringit en activitats físicament extenuants, però ambulatori i capaç de realitzar treballs de naturalesa lleugera o sedentària, p.e. treball de casa lleuger, treball d'oficina
2	Ambulatori i capaç d'autocontrolar, però sense poder realitzar cap activitat laboral més i més del 50% de les hores de vigília.
3	Capaç d'autocurar-se limitat; confinat al llit o cadira més del 50% de les hores de vigília.
4	Completament discapacitat; no es pot portar cap autocura; totalment confinat al llit o cadira.
5	Mort

Desenvolupat pel Grup d'Oncologia Cooperativa del Est, Robert L. Comis, Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicidad y criterios de respuesta del Eastern Cooperative Oncology Group. Soy J Clin Oncol. 1982; 5: 649-655.

Un cop finalitzada la intervenció, s'analitzarien els resultats de les dades recollides en el programa informàtic i s'estudiaria la comparativa, tot establint una conclusió de la seva possible efectivitat sobre la qualitat de vida dels casos i els controls.

8. Conclusions

Els pacients amb glucagonoma es troben amb unes necessitats dietètiques diferents a les d'altres pacients oncològics, degut a la clínica secundària que presenten.

Els principals símptomes, coneguts com a síndrome glucagonoma, es poden pal·liar mitjançant la dieta: tant la diabetis, com l'eritema, la hiponaminoacidèmia o la trombosi venosa profunda poden millorar molt segons el tipus d'alimentació escollit.

Si bé es gairebé impossible frenar l'avenç del PNET de les cèl·lules α -2 a través del tractament dietètic, sí que és cert que la qualitat de vida del pacient amb aquests tipus de neoplàsia, després de una resecció quirúrgica o un tractament quimioteràpic es pot veure millorada amb el mateix.

La restricció de carbohidrats, combinada amb la restricció calòrica, pot afavorir en gran part la diabetis secundària en aquests tipus de pacient.

Símptomes com la estomatitis i la glossitis es podrien veure alleujats a través del dejú intermitent, tot beneficiant-se les diverses mucoses del descans que els hi ofereix aquests tipus de tractament dietètic.

Dietes basades en fruites i verdures com ara la vegetariana, o la macrobiòtica, poden ajudar també a reduir els nivells d'àcid clorhídric estomacal, tot minvant la estomatitis, però sempre sota la supervisió de un dietista-nutricionista que pugui compensar els diferents dèficits que podrien donar-se en les mateixes.

Ciències com la nutrigenètica i la nutrigenòmica comencen a endinsar-se al món oncològic, i la possible influència de l'alimentació en els oncogenes a data d'avui, és una via per desenvolupar que té un futur esperançador, però encara incert.

En l'actualitat, no hi ha suficients estudis capaços d'establir evidència per tal d'anomenar pautes dietètiques que podrien modular els efectes produïts a causa del defecte genètic sobre el gen que codifica la proteïna menina, als pacients amb MEN1.

9. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 31]. Available from: <https://www.who.int/es>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019;69(1):7–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>
3. Observatorio AECC | Observatorio AECC [Internet]. AECC. 2019 [cited 2019 Mar 31]. Available from: <http://observatorio.aecc.es/es/node/21#datos-informes>
4. GCO. Spain Source: Globocan 2018 [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 31]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
5. American Cancer Society. ¿Qué es el cáncer de páncreas? [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 1]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pancreas/acerca/que-es-el-cancer-de-pancreas.html>
6. Ricardo Fernández Riera; Nayví España; Miguel F. Herrera. Tumores endocrinos del páncreas. *Gastroenterología*, 2e. AccessMedicina. McGraw-Hill Medical [Internet]. 2nd ed. [cited 2019 Mar 29]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1480§ionid=92820248>
7. The American Association of Endocrine Surgeons. Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Glucagonoma - ¿Qué es un glucagonoma? [Internet]. 2019 [cited 2019 May 17]. Available from: https://endocrinediseases.org/neuroendocrine/glucagonoma_es.shtml
8. Vinik A, Pacak K, Feliberti E, Perry RR. Glucagonoma Syndrome [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2019 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905270>
9. NIH. INSTITUTO NACIONAL DE CANCER. Definición de síndrome de Wermer - Diccionario de cáncer - National Cancer Institute [Internet]. 2019 [cited 2019 May 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/sindrome-de-wermer>
10. Selberherr A, Koperek O, Riss P, Scheuba C, Niederle MB, Kaderli R, et al. Intertumor heterogeneity in 60 pancreatic neuroendocrine tumors associated

- with multiple endocrine neoplasia type 1. [cited 2019 May 17]; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1034-4>
11. Orphanet: Síndrome de Wermer [Internet]. [cited 2019 May 19]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=121&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=652&Malattia\(e\)/gruppo di malattie=Sindrome-di-Wermer&title=Sindrome-di-Wermer&search=Disease_Se](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=121&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=652&Malattia(e)/gruppo di malattie=Sindrome-di-Wermer&title=Sindrome-di-Wermer&search=Disease_Se)
 12. Manuel J, Sandoval H, Marino D, Casillas VR, Rivera JJZ, Manuel J, et al. Glucagonoma: Informe de un paciente Glucagonoma: Report of one patient [Internet]. Vol. 26, Cirujano General. 2004 [cited 2019 Mar 29]. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2004/cg041h.pdf>
 13. McGavran MH, Unger RH, Recant L, Polk HC, Kilo C, Levin ME. A Glucagon-Secreting Alpha-Cell Carcinoma of the Pancreas. *N Engl J Med* [Internet]. 1966 Jun 23 [cited 2019 Apr 1];274(25):1408–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4286757>
 14. Esther García-Plata, Juan Luis Seco, Javier Sánchez-Manuel MV y JLS. Glucagonoma pancreático. *Cir Esp* [Internet]. 2004 [cited 2019 Mar 28];76(4):261–3. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-pdf-S0009739X04789782>
 15. Venugopal SK, Jialal I. Physiology, Glucagon [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 May 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725767>
 16. Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Eritema necrolítico migratorio y glucagonoma pancreático. *Biomédica* [Internet]. 2016 May 23 [cited 2019 May 17];36(2):176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622478>
 17. Zick M, Snyder D, Abrams DI. Pros y contras de las estrategias dietéticas populares entre los pacientes con cáncer. *Oncology* [Internet]. 2019;32(11):542–7. Available from: <https://www.cancernetwork.com/dietary-strategies-cancer>
 18. O'flanagan CH, Smith LA, Mcdonell SB, Hursting SD. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 25];15(106). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5442682/pdf/12916_2017_Article_873.pdf
 19. De Groot S, Pijl H, Van Der Hoeven JJM, Kroep JR. Effects of short-term fasting on cancer treatment. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2019 May 25];38(209). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1189-9>

20. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas R, Nodarse Rodríguez M, Labañino Mulet N. Revista cubana de información en ciencias de la salud. [Internet]. Vol. 26, Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud. 2002, Editorial Ciencias Médicas; 2015 [cited 2019 Apr 1]. 84–91 p. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132015000100009
21. Curioso WH, Arriola-Quiroz I, Cruz-Encarnación M, Heredia Lima C. Una estrategia simple para mejorar la búsqueda de artículos indexados en SciELO [Internet]. [cited 2019 Apr 1]. Available from: <http://www.scielo.org.co>
22. Adeva-Andany MM, Funcasta-Calderón R, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E, Carneiro-Freire N. Metabolic effects of glucagon in humans. *J Clin Transl Endocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 5];15:45–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2018.12.005>
23. Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Pedersen J, Knop FK HJ. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark Med* [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 12];10(11):1141–51. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/bmm-2016-0090>
24. Klement RJ, Champ CE. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 24];33:217–29. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3988521/pdf/10555_2014_Article_9495.pdf
25. Requejo OH, Rubio Rodríguez C. Nutrición y cáncer. *Nutr Hosp Nutr Hosp* [Internet]. 2015 [cited 2017 Feb 10];3232(1):5–725. Available from: <http://www.aulamedica.es/nh/pdf/9483.pdf>