

Prevalencia de diabetes mellitus y glucemia en ayuno alterada al momento del diagnóstico de cáncer de páncreas, en un grupo de pacientes asistidos en un centro de referencia gastroenterológico en Argentina

Prevalence of diabetes mellitus and altered fasting blood glucose at the time of pancreatic cancer diagnosis, in a group of patients assisted in a gastroenterological referral center in Argentina

Ana Florencia Costa^{1,2}, Andrea La Cava¹, María Mercedes Mon Ratti¹, Julieta Nosetto¹, Marcela Carballido³, María Amelia Linari¹, Vela Löbbe^{1,2}

RESUMEN

Introducción: la diabetes mellitus (DM) se considera un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP).

Objetivos: describir la prevalencia de DM y glucemia en ayuno alterada (GAA) al diagnóstico de ACDP en pacientes asistidos en un centro de referencia gastroenterológico; analizar las diferencias en las características personales y nutricionales en pacientes con ACDP y DM, ACDP y GAA, y ACDP sin DM ni GAA; establecer el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM hasta diagnosticar ACDP.

Materiales y métodos: de octubre de 2019 a marzo de 2020 se revisaron 465 historias clínicas de las Secciones Oncología y Nutrición de pacientes >18 años con diagnóstico de ACDP.

Resultados: se registraron 171 historias clínicas (36,7%) con ACDP y DM, y 294 (63,2%) con ACDP sin DM. En el 45,1% de las primeras, el intervalo entre el diagnóstico de DM y el de ACDP fue <1 año, y en el 17,65%, 15,69% y 21,57% los lapsos correspondieron a 1 y 5 años, entre 5 y 10 años y >10 años respectivamente.

Conclusiones: la prevalencia de DM en ACDP fue superior a la registrada en la población general (37% vs 12,7%), siendo del 45,10% cuando se presentó dentro del primer año del diagnóstico oncológico. Nuestros resultados concuerdan con la bibliografía internacional que relaciona la DM de reciente diagnóstico como factor asociado a la presencia de ACDP por factores de riesgo compartidos, variables fisiopatológicas de la DM o a consecuencia de la terapéutica farmacológica de la misma.

Palabras clave: diabetes mellitus; adenocarcinoma ductal de páncreas; glucemia alterada en ayunas; prevalencia.

ABSTRACT

Introduction: diabetes mellitus (DM) is considered to be a risk factor for the development of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC).

Objectives: describe the prevalence of DM and of impaired fasting glucose (IFG) at the diagnosis of PDAC, among patients assisted in a gastroenterological reference center. Analyze differences in personal and nutritional characteristics in patients with both PDAC and DM; with both PDAC and IFG; and with PDAC but neither DM nor IFG. Determine the time lapse between the diagnosis of DM and the diagnosis of PDAC.

Materials and methods: between October 2019 and March 2020, we analyzed 465 clinical records of PDAC-diagnosed patients over 18 years, from Oncology and Nutrition Sections.

Results: 171 clinical records (36.7%) showed both PDAC and DM; 294 clinical records (63.2%) showed PDAC but not DM. In 45.1% of the former, the interval between the diagnosis of DM and that of PDAC was <1 year, and in 17.65%, 15.69% and 21.57%, the lapses corresponded to 1 and 5 years, between 5 and 10 years y >10 years, respectively.

Conclusions: the prevalence of DM in PDAC patients (37%) is higher than that registered in the overall population (12.7%), reaching a 45.10% when detected during the first year of oncological diagnosis. Our results match the international literature relating recently-diagnosed DM with the presence of PDAC, as effect of shared risk factors between both diseases, or DM pathophysiology factors, or DM pharmacological therapeutic.

Key words: diabetes mellitus; ductal adenocarcinoma of the pancreas; impaired fasting blood glucose; prevalence.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2021; Vol. 55 (97-104)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2021; Vol. 55 (97-104)

¹ Carrera de especialista en Nutrición, Facultad de Medicina, Fundación Barceló, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Unidad Nutrición, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Médica de Planta, Servicio de Oncología, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Mercedes Mon Ratti

E-mail: mercedesmon@gmail.com/marimelina@yahoo.com

Correspondencia: Campana 4658 (C1419AHN), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Fecha de trabajo recibido: 29/09/20

Fecha de trabajo aceptado: 22/02/21

Conflictos de interés: las autoras declaran que no existe conflicto de interés

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de glucemia elevada o diabetes mellitus (DM) en la República Argentina, según la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) publicada en abril de 2019, es de 12,7%¹.

De acuerdo con las últimas estimaciones realizadas por la Agencia Internacional sobre Cáncer (IARC, sus siglas en inglés) en base a datos disponibles a nivel mundial, la distribución absoluta y relativa de casos incidentes de cáncer de páncreas para Argentina en 2018 fue de 4.878 casos, en ambos sexos, de un total de 125.014 casos de cáncer (3,9%)². Esto presenta una tasa de sobrevida menor del 5% a cinco años³, por lo cual es importante un diagnóstico oportuno y precoz.

Dada esta baja tasa de sobrevida es de interés identificar individuos que presenten factores de riesgo, dentro de los cuales está la presencia de DM, entre otros (edad avanzada, adicción al tabaco, sobrepeso/obesidad e historia familiar de cáncer de páncreas)⁴.

Numerosos estudios asociaron a la DM con un incremento del riesgo de cáncer de hígado, páncreas, endometrio, colon/recto, mama y vejiga^{5,6,7}. Esta asociación puede obedecer a factores de riesgo compartidos entre la DM y el cáncer: edad avanzada, obesidad e inactividad física⁸. Pero también podría deberse a factores relacionados con la DM, como los aspectos fisiopatológicos subyacentes o la terapéutica farmacológica de la enfermedad⁹. Los mecanismos biológicos que asocian a la DM con el cáncer resultan de la resistencia a la insulina y del estado de hiperinsulinemia, lo que podría regular la producción del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) que conduce a un aumento en la proliferación celular y al potencial desarrollo de cáncer.

Diferentes estudios y metaanálisis estudiaron dicha asociación y concluyeron, en su gran mayoría, que la DM de reciente diagnóstico, menor a dos años, se relacionaría con el desarrollo de cáncer de páncreas e, incluso, considerar a la misma como un signo paraneoplásico de la enfermedad. La gran mayoría de los estudios es retrospectivo y su debilidad es que el antecedente de DM sea autorreferido por los pacientes o que surja de reportes médicos, por lo tanto, determinar el tiempo de evolución de la DM previo al desarrollo de cáncer de páncreas siempre es complejo^{10,11,12,13}.

La aparición de DM en individuos de mediana edad o mayores, sin sobrepeso y/o antecedentes

familiares negativos para DM, puede preceder al diagnóstico de adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP). Sin embargo, en ausencia de síntomas que hagan sospechar cáncer de páncreas (pérdida de peso, dolor abdominal), actualmente no se recomienda el examen de rutina de estos pacientes. El foco de interés debiera ponerse en aquellos mayores de 50 años con DM de reciente comienzo, pudiendo considerarlos como un grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer de páncreas; en ese caso, la glucemia podría constituir un eventual marcador temprano de dicha enfermedad¹⁴.

Se estudió en forma retrospectiva una cohorte de 2.122 pacientes en Estados Unidos, mayores de 50 años con diagnóstico de DM, entre los años 1950 y 1994. En ellos se identificó a los que desarrollaron ACDP dentro de los tres primeros años del diagnóstico de DM. También se comparó la presencia de obesidad y tabaquismo en sujetos con DM, con y sin ACDP. Se determinó que el 0,85% (18/2.122) de los individuos con DM desarrolló cáncer de páncreas dentro de los primeros tres años del diagnóstico de DM, ascendiendo al 56% (10/18) dentro de los primeros seis meses. Tres de ellos fueron resecados. No hubo diferencias en relación al índice de masa corporal (IMC) entre DM con ACDP y sin éste (29,2±6,8 vs 26,5±5 respectivamente). No hubo diferencia estadística entre el estado de fumador en ambos grupos¹².

Como lo demuestran varios estudios existe una relación entre la DM y el ACDP que es compleja. Si bien algunos estiman que la DM de larga data es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas, también se considera que el ACDP podría ser una causa de DM por mecanismos que aún se desconocen. En efecto, los mecanismos que asocian ambas condiciones todavía son poco claros, y tampoco existe una categorización diferente para DM relacionada a cáncer pancreático y DM no relacionada al mismo¹⁵.

OBJETIVOS

- Analizar en forma retrospectiva la prevalencia de DM y glucemia en ayuno alterada (GAA) al momento del diagnóstico de cáncer de páncreas (ACDP), en un grupo de pacientes asistidos en un centro de referencia gastroenterológico.
- Describir las características de la muestra estudiada y su relación entre distintas variables como: edad, tabaquismo, antecedentes oncológicos familiares, sexo masculino y DM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional de corte transversal. Se incluyeron todas las historias que cumplieran con los criterios de inclusión. En cuanto al reparo ético, cabe mencionar que se solicitó autorización al Comité de Bioética de la Institución para acceder a las historias clínicas de los pacientes de acuerdo a lo establecido por la Ley 25.326 de protección de datos personales.

Muestra

Se revisaron 465 historias clínicas de pacientes adultos atendidos en la Sección Oncología y la Unidad Nutrición del Hospital "Dr. Carlos Bonorino Udaondo" de los últimos nueve años. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años al momento del registro en la historia clínica, año de diagnóstico de ACDP (confirmado por histopatología), excluyendo otro tipo histológico de cáncer de páncreas. La obtención de datos se realizó de octubre de 2019 a marzo de 2020.

Obtención de datos

Los datos se registraron en fichas en las cuales constaban las variables a analizar: edad, sexo, consumo de tabaco, antecedentes familiares de cáncer de páncreas, antecedentes familiares de DM, peso, talla, IMC, año de diagnóstico de ACDP, tiempo desde el diagnóstico de DM hasta el diagnóstico de ACDP, tratamiento de la DM (insulina, análogos de insulina, secretagogos, metformina, tiazolidinediona, inhibidores de la DPP-4, inhibidores del SGLT-2, incretinas) y valores de glucemia plasmática.

Se categorizaron a los pacientes con ACDP en tres grupos según la presencia o ausencia de DM o GAA (ACDP y DM, ACDP y GAA, y ACDP sin DM ni GAA). Luego, al grupo de pacientes ACDP y DM se lo clasificó de acuerdo al tiempo transcurrido desde el diagnóstico de DM hasta el diagnóstico de ACDP en tres subgrupos: de 1 a menor a 5 años, de 5 a 10 años y más de 10 años. Debimos agregar un nuevo grupo de diagnóstico de DM menor a 1 año porque una gran cantidad de pacientes tenía diagnóstico de DM pocos meses antes del diagnóstico de ACDP. Dado que muy pocos contaban con valores de glucemia, el pequeño grupo de GAA se incluyó dentro de los pacientes DM.

Análisis estadístico

Se utilizaron los programas estadísticos Excel y STATA para el análisis de los resultados. Para la

comparación de variables cuantitativas de los dos grupos se usó test de t y para las variables categóricas se empleó χ^2 con corrección de Fisher.

RESULTADOS

El 36,7% (n:171/465) de las historias clínicas correspondió al grupo de ACDP con DM y el 63,2% (n:294/465) al grupo ACDP sin DM.

El 55,05% (n:256/465) correspondió al sexo masculino y el 44,95% (n:209/465) al sexo femenino. No hubo diferencia significativa, en relación al género, con la ausencia o presencia de DM.

La edad promedio de la población total fue de 62,52 años ($\pm 11,35$; n:457/465); 65 años ($\pm 8,62$; n:166/171) para el grupo ACDP con DM y 61 años ($\pm 12,44$; n:291/194) para el grupo ACDP sin DM. Se encontró una asociación estadísticamente significativa con la variable edad mediante t test (p:0,0001).

En el grupo de pacientes ACDP con DM sólo pudo registrarse el intervalo entre el diagnóstico de DM y ACDP en el 29,82% (51/171) de las historias clínicas de los pacientes diabéticos. Se registraron: intervalo menor a 1 año: 45,1% (23/51); 1 a menos a 5 años: 17,65% (9/51); entre 5 a 10 años: 15,69% (8/51); e intervalo mayor a 10 años: 21,57% (11/51) de las historias clínicas.

En 49/51 pacientes, según estos intervalos, pudo analizarse la edad. En el intervalo menor a un año la media de edad fue de 64 años, en el intervalo de 1 a menor a 5 años la edad media fue de 61,25 años, en el intervalo de 5 a 10 años la edad media fue de 62 años, y en el intervalo mayor a 10 años la media fue 62,7 años.

Sólo en 59/465 pudo calcularse el IMC, cuyo valor promedio fue de 24,79 kg/m² ($\pm 3,93$), categorizándose como normopeso. En el grupo ACDP con DM pudo evaluarse el IMC en 37/171 pacientes, cuyo promedio fue de 24,15 kg/m² ($\pm 3,91$), y en el grupo de los pacientes con ACDP sin DM el valor promedio fue de 25,17 kg/m² (± 4), sólo para 22 de 294 pacientes. Ninguno de los grupos entró por IMC en la categoría bajo peso o desnutrición a pesar de la patología oncológica. Se clasificaron como normopeso e incluso en el límite de sobrepeso respectivamente, según presencia o ausencia de DM. No se encontró una asociación estadística significativa entre el IMC y la presencia o no de DM.

El antecedente de tabaquismo estuvo ausente en el 49,75% y fue positivo en el 50,25% del total de la muestra (n:400/465).

Dentro del grupo ACDP con DM, el 38,01% (n:65/171) tenía antecedentes de tabaquismo, mientras que el 28,07% (48/171) no lo poseía. En el 33,92% (n:58) no constaba ese antecedente en los registros de las historias clínicas revisadas. Para el grupo ACDP sin DM, el 52,61% (n:151/294) tenía antecedentes de tabaquismo y el 28,07% (n: 136/294) no lo presentaba. En el 0,03% (n:7) no constaba el dato de este hábito.

No se encontró asociación estadística significativa entre el tabaquismo y la presencia o no de DM en estos pacientes.

Respecto del antecedente oncológico familiar, de 465 historias sólo estaba registrado en 370 historias clínicas. El 86,76% (n:321/370) no presentaba antecedentes oncológicos familiares, mientras que sí lo refirió el 13,24% (n:49/370). En el grupo ACDP con DM, sólo constaba el registro en 83 historias clínicas. El 48,19% (n:40) presentaba estos antecedentes y el 51,80% (n:43) no. Dentro de los que presentaban antecedentes oncológicos familiares positivos, el 25% (n:10) correspondía a cáncer de páncreas, el 20% (n:8) a otros tumores referidos y el 55% (n:22) a tumores sin especificar. Para el grupo ACDP sin DM, sólo se contaba con los registros en 288 historias clínicas, de los cuales el 3,47% (n:10) presentaba antecedentes oncológicos familiares y el 94,44% (n:272) no; en el 2,08% (n:6) no constaba el dato.

Se estableció asociación estadísticamente significativa entre la presencia de antecedentes oncológicos familiares y de DM (OR: 25 veces mayor en pacientes con antecedentes de DM; χ^2 : 107,69; $P > \chi^2$: <0,0001; IC95%: 10,14- 62,68).

Con respecto al registro del tratamiento medicamentoso de los pacientes diabéticos, sólo pudo encontrarse información registrada en 56 de los 171 pacientes con ACDP y DM. El 64,28% usaba antidiabéticos orales, el 28,57% insulina, y el 7,14% insulina y antidiabéticos. Entre los que utilizaban antidiabéticos orales (n:40), 32 tomaban una sola droga, siete dos drogas y uno tres drogas.

Sólo nueve pacientes tenían registro de HbA1c, cuyo valor promedio fue de 8,45% ($\pm 2,83$). No pudo valorarse como método de control metabólico ya que la variable estaba presente en menos del 20% de la muestra.

En el análisis multivariado, a través de una regresión logística, se evaluó la relación entre distintas variables como edad, tabaquismo, antecedentes oncológicos familiares, sexo masculino y

la variable de interés: DM. Pudimos observar que únicamente fueron estadísticamente significativas las relaciones entre DM, y las variables edad y antecedentes oncológicos familiares donde los valores de p fueron menores a 0,05.

DISCUSIÓN

El ADCP es una afección con mal pronóstico y tendencia creciente en el mundo. De acuerdo con las últimas estimaciones realizadas por la IARC, en base a datos disponibles a nivel mundial, la distribución absoluta y relativa de casos incidentes de cáncer de páncreas para la República Argentina en 2018 fue de 4.878 casos, en ambos sexos, sobre un total de 125.014 casos de cáncer (3,9%)². Una preocupación importante es que la incidencia de cáncer de páncreas está aumentando en el mundo occidental. Un ejemplo de esto es un estudio realizado por Saad et al., con datos del Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER, sus siglas en inglés) de los Estados Unidos, que encontró que, entre 1973 y 2014, las tasas de incidencia de cáncer de páncreas estandarizadas por edad aumentaron un 1,03% por año. Se pronostica que el cáncer de páncreas pasará de ser la cuarta a la segunda causa más común de muerte por cáncer en los Estados Unidos para 2030¹⁶.

Debido al mal pronóstico del cáncer de páncreas es de utilidad conocer qué factores de riesgo se asocian al mismo. Estos factores se dividen en aquellos que son modificables, como el consumo de alcohol y tabaco, y factores dietarios que conduzcan al desarrollo de obesidad, y aquellos no modificables, como la edad, sexo, etnia, antecedentes heredofamiliares y presencia DM¹⁷.

Con respecto a la DM se evaluó de manera retrospectiva, a través de registros de historias clínicas, una cohorte de 465 pacientes con diagnóstico de ACDP y se determinó la prevalencia de DM en este grupo. Observamos que la misma fue un 37% llamativamente mayor que la prevalencia de DM en la población general de la República Argentina (12,7% según la ENFR publicada en abril de 2019).

Del total de la población estudiada, el 55,05% correspondió al sexo masculino y el 44,95% al sexo femenino, siendo concordante con la incidencia mundial de cáncer de páncreas descripta en mayor medida en hombres (H:M/5.5:4.0). Se cree que la predilección por el género masculino obedece a factores genéticos hasta el momento no completamente comprendidos¹⁸. Por lo tanto,

tampoco hubo diferencia significativa en relación al género con la ausencia o presencia de DM.

La edad promedio de la población total fue de 62,52 ($\pm 11,35$) años, acorde a la edad de diagnóstico de ACDP, el cual en el 90% de los casos se origina en mayores de 55 años (con pico entre la séptima y octava década de vida)¹⁹.

El antecedente de tabaquismo fue positivo en el 50,25% del total de la muestra.

Los antecedentes heredo-familiares oncológicos sólo se registraron en 370 historias clínicas. El 86,76% no presentó antecedentes oncológicos familiares, mientras que el 13,24% sí los refirió. En el grupo ACDP con DM, sólo figuró el registro en 83 historias clínicas. Dentro de los que presentaron antecedentes oncológicos familiares positivos, el 25% (n:10) fue de cáncer de páncreas, el 20% (n:8) de otros tumores referidos y el 55% (n:22) de tumores sin especificar. Para el grupo ACDP sin DM sólo se contó con el registro de 288 historias clínicas, de las cuales el 3,47% (n:10) presentó antecedentes oncológicos familiares y el 94,44% (n:272) no; en el 2,08% (n:6) no figuró el dato.

El cáncer de páncreas se considera familiar si dos o más familiares de primer grado fueron previamente diagnosticados con la enfermedad, y representa el 1-5% de nuevos casos. Los pacientes con factores de riesgo familiares poseen una chance nueve veces mayor de desarrollar cáncer de páncreas que aquellos que no los tienen²⁰.

En el presente trabajo pudo establecerse una asociación estadísticamente significativa entre la existencia de antecedentes oncológicos familiares y la presencia de DM (OR: 25 veces mayor en pacientes con antecedentes de DM).

Teniendo en cuenta la DM, buscamos asociaciones entre el tiempo de aparición del ACDP con respecto al tiempo de diagnóstico previo de la DM. En el grupo de pacientes ACDP con DM sólo pudo registrarse el intervalo entre el diagnóstico de DM y ACDP en el 29,82% (51/171) de las historias clínicas. Resultados obtenidos en nuestro estudio no difirieron de los antecedentes registrados en diversos metaanálisis donde la DM se diagnosticó pocos años previos a la aparición del ACDP. En nuestra cohorte, el 45,1% presentó antecedente de DM en un intervalo menor a un año.

En el año 1995 se realizó el primer metaanálisis²¹ que encontró una asociación entre el ACDP y la DM diagnosticada dentro de los cinco años previos (RR:2); en el segundo metaanálisis del año 2005²²

se observó que aquellos individuos que tenían un diagnóstico de DM menor a cuatro años presentaron un 50% más de riesgo de malignidad comparado con el grupo que tenía DM diagnosticada hacía más de cinco años (OR 2,1 vs 1,5; $p=0,005$). En el año 2011, otros dos metaanálisis^{23,24} reafirmaron la aparición de DM entre uno a cuatro años previos al diagnóstico de ACDP.

Estos datos confirman que podría existir una asociación directa con el desarrollo de cáncer de páncreas en pacientes diabéticos o incluso tener en cuenta la DM de reciente diagnóstico como un marcador de detección temprana de cáncer de páncreas.

Dado el diseño de nuestro estudio, no hemos podido establecer causalidad, y considerando que toda la población estudiada tenía ACDP, no podemos determinar si la presencia de DM fue o no un factor de riesgo. Sin embargo podemos afirmar, como se mencionó anteriormente, que la prevalencia fue elevada con respecto a la población general.

La HbA1c fue propuesta por algunos investigadores como marcador de detección temprana de cáncer de páncreas en aquellos con mal control metabólico²⁵.

En nuestro trabajo, la HbA1c no pudo evaluarse porque la misma estaba registrada en menos del 20% de la muestra. Nuestro interés en su análisis hubiera sido conocer si aquellos pacientes con ACDP y DM tenían un patrón de aumento de la HbA1c, y también determinar si había peor control metabólico en los pacientes con DM de larga duración.

Sabemos que la obesidad, el síndrome metabólico y la DM están estrechamente relacionados, y que la obesidad también forma parte de los factores de riesgo modificables para cáncer de páncreas. El estado de inflamación crónica de bajo grado que produce la obesidad promueve la activación de oncogenes y estimula la activación y proliferación no sólo de cáncer de páncreas, sino también de otros tumores²⁶. Lamentablemente no contamos con los datos antropométricos completos, figurando el registro de los mismos en sólo en el 13% de la muestra (59/465).

Ninguno de los grupos entró, por IMC, en la categoría bajo peso o desnutrición a pesar de la patología oncológica. Se clasificaron como normopeso e incluso en el límite de sobrepeso, respectivamente según presencia o ausencia de DM. No se encontró asociación estadística significativa entre el IMC y la presencia o no de DM en estos pacientes. Hubiéramos esperado detectar un deterioro del estado nutricional de los pacientes

con ACDP y DM más grave que el de aquellos que sólo presentaban cáncer pancreático sin DM, todo ello debido al mecanismo propuesto: caquexia inducida por el cáncer asociada al efecto inflamatorio del mal control metabólico de los pacientes²⁷. Consideramos que esto no pudo evaluarse por dos razones: el pequeño tamaño de la muestra, la cual no nos permitió llegar a una conclusión certera, y la ausencia de registro de peso habitual de los pacientes en las historias clínicas. Este último dato hubiera servido para analizar el porcentaje de pérdida de peso y recabar si los pacientes eran obesos antes del diagnóstico de cáncer de páncreas. No encontramos bibliografía que estudie el estado nutricional de manera diferencial entre aquellos pacientes con ACDP con y sin DM.

Es importante destacar que varios estudios evaluaron la sobrevida del cáncer en pacientes con DM y sin ella, y hallaron que aquellos con DM tienen una sobrevida menor que los pacientes sin ella; en aquellos con DM no hay diferencias en términos de sobrevida con respecto a los años de diagnóstico de DM. Ese análisis no pudo realizarse en nuestro trabajo debido al diseño transversal que impide hacer un seguimiento a largo.

Se requiere la realización de estudios prospectivos para considerar a la DM como factor de riesgo y determinar si afecta o no la sobrevida en el cáncer de páncreas.

En este trabajo, al ser una evaluación retrospectiva de historias clínicas, la información recabada fue muy heterogénea. Debido a la falta de estandarización en la confección de historias clínicas, gran parte de las variables a utilizar estuvo ausente. La fecha de diagnóstico de la DM también fue un dato difícil de recabar ya que en las historias constaba como DM sí/no, sin especificar el año de aparición de la misma. Asimismo, se observó la falta de registro de los tratamientos específicos de dicha patología. En la mayoría de las historias clínicas no constaba el valor de glucemia de laboratorio, lo que nos impidió analizar la categoría de GAA. También faltó información respecto de la valoración nutricional y la presencia de HbA1c como marcador de control metabólico. Las limitantes encontradas no difirieron mucho de las observadas en otras revisiones bibliográficas.

CONCLUSIONES

Consideramos que se debe seguir investigando, mediante estudios de diseño prospectivo, para

determinar cuáles serían los factores de riesgo que podrían desencadenar cáncer de páncreas en los pacientes diabéticos y qué controles deberíamos implementar de manera rutinaria. Sería muy interesante y necesario crear un modelo, hasta ahora no reconocido, de factores de riesgo con el objetivo de detectar de manera temprana este tipo de cáncer, de tan grave morbilidad. De este modo, podría ponerse mayor énfasis en el estudio de los pacientes con DM de reciente diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos. Secretaría de Gobierno de la Salud. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: resultados preliminares. 1° Ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2019. Libro digital, PDF Archivo Digital. Indicadores de Salud. 2. Calidad de la Atención de Salud .3. Acceso a la Salud. I. Título. CDD 613. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_pr_eliminares.pdf.
2. Ballesteros I, Abriata MG. Análisis de situación de salud por cáncer. Argentina, 2018. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud. Boletín de vigilancia epidemiológica. Disponible en: <http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes-graficos/0000001386cnt-20181213-boletin-epidemiologia.pdf>.
3. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, Bardeesy N, Depinho RA. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006; 20 (10):1218-49.
4. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR, 2007. Disponible en: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf>
5. Heidemann C, Boeing H, Pischon T, Nöthlings U, Joost HG, Schulze MB. Association of a diabetes risk score with risk of myocardial infarction, stroke, specific types of cancer, and mortality: a prospective study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam cohort. *Eur J Epidemiol* 2009; 24 (6): 281-8.
6. Ben Q, Cai Q, Li Z, Yuan Z, Deng S, Wang K. The relationship between newonset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. *Eur J Cáncer* 2011; 48:248-54.
7. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (3):369-80.
8. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Supp 1):S34-S45.
9. Andersen D, Korc M, Petersen G, Eibl G, Li D. Diabetes, pancreatico-genic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017; 66:1103-10.
10. Li D, Tang H, Hassan M., Holly E, Bracci P, Silverman T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22 (2):189-97.
11. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42: 198-201.
12. Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, Ransom J, De Andrade M, Petersen GM. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129:504-511.
13. Sharma A, Kandlakunta H, Singh Nagpal SJ, Ziding F, Hoos W, Petersen GM, et al. Model to determine risk of pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes. *Gastroenterology* 2018; 155 (3):730-739.
14. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013; 42: 198-201.

15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7-30.
16. Saad AM, Turk T, Al-Husseini MJ, Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer* 2018; 18:688-98.
17. 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):4846-4861.
18. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Global Cancer Observatory 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>.
19. Midha S, Chawla S, Garg PK. Modifiable and non-modifiable risk factors for pancreatic cancer: a review. *Cancer Lett* 2016; 381:269-277.
20. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on familial pancreatic cancer. *Adv Surg* 2010; 44:293-311.
21. Everhart J, Wright D. Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273:1605-9.
22. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berrington de González A, Barzi F, Woodward M. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *British Journal of Cancer* 2005; 92:2076-83.
23. Ben Q, Xu M, Ning X, Liu J, Hong S, Huang W, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Cancer* 2011; 47:1928-37.
24. Li D, Tang H, Hassan M, Holly E, Bracci P, Silverman T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case control studies. *Cancer Causes Control* 2011; 22(2):189-97.
25. Sadr-Azodi O, Gudbjörnsdóttir S, Ljung R. Pattern of increasing HbA1c levels in patients with diabetes mellitus before clinical detection of pancreatic cancer a population based nationwide case-control study. *Acta Oncol* 2015; 54 (7): 986-92.
26. Pothuraju R, Rachagani S, Junker WM, Chaudhary S, Saraswathi V, Kaur S, et al. Pancreatic cancer associated with obesity and diabetes: an alternative approach for its targeting. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2018; 37:319-33.
27. Isaksson B, Strommer L, Friess H, Buchler MW, Herrington MK, Wang F, et al. Impaired insulin action on phosphatidylinositol 3-kinase activity and glucose transport in skeletal muscle of pancreatic cancer patients. *Pancreas* 2003; 26 (2):173-7.

ANEXO

Características demográficas y resumen de resultados

		ACDP + DM (n:171)	ACDP + No DM (n:294)	P
Edad	Media (DS) Mediana (rango) Moda	n:166 65 (± 8,62) 66 (39-70) 69	n:291 61 (±12,44) 62 (54-69) 61	0,0001
Sexo	Femenino n (%) Masculino n (%)	n:171 81 (47,37) 90 (52,63)	n:294 128 (43,54) 166 (56,46)	NS
Peso	Media (DS) Mediana (rango) Moda	n: 59 65 (± 12,4) 64 (36,5-73) 61	n: 30 69 (± 15,56) 67 (59,25-78,37) 73	0,22
IMC	Media (DS) Mediana (rango) Moda	n:37 24,15 (± 3,91) 24 (16-27) 22	n:22 25,17 (± 4) 23,55 (22,32-28,6) 32	0,56
Tabaco	Sí n (%) No n (%) NC n (%)	65 (38,01) 48 (28,07) 58 (33,92)	151 (52,61) 136 (47,36) 7	NS
Alcohol	Sí n (%) No n (%) NC n (%)	n:171 2 (1,17) 3 (1,75) 166 (97,08)		
Antecedentes familiares oncológicos	Total n (%) Cáncer de páncreas n (%) Otros tumores referidos n (%) Otros tumores sin especificar	n:83 (40 sí y 43 no) 40/171 (23,39) 10/40 (25) 8/40 (20) 22/40 (55)	n:288 (6 nc) 10/294 (3,4) 2/10 (20) 8/10 (80) -----	<0,0001
Antecedentes familiares de DM n (%)		n:2 2/171 (1,16)	n:1 1/294 (0,34)	

Fuente: elaboración propia. ACDP: adenocarcinoma ductal de páncreas; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de masa corporal.

Características demográficas y resumen de resultados

ACDP + DM (n:171)

Intervalo entre aparición del ACDP y n:51/171

Diagnóstico previo de DM

Menor a 1 año (n) 23 (45,10)

De 1 a < 5 años (n) 9 (17,65)

De 5 a 10 años (n) 8 (15,69)

Mayor de 10 años (n) 11 (21,57)

Edad según intervalo entre aparición n:37/171 del ACDP y diagnóstico previo de DM

Menor a 1 año (n) 22

Media (SD) 64 (±9,14)

Mediana (rango) 65 (60-68)

Moda 68

Menor 5 años (n) 8

Media (SD) 61,25 (±7,3)

Mediana (rango) 59,5 (55-68)

Moda 56

De 5 a 10 años (n) 8

Media (SD) 62 (±11,4)

Mediana (rango) 62 (57-71)

Moda 62

Mayor a 10 años (n) 9

Media (SD) 62,7 (±11)

Mediana (rango) 67 (57-69)

Moda 69

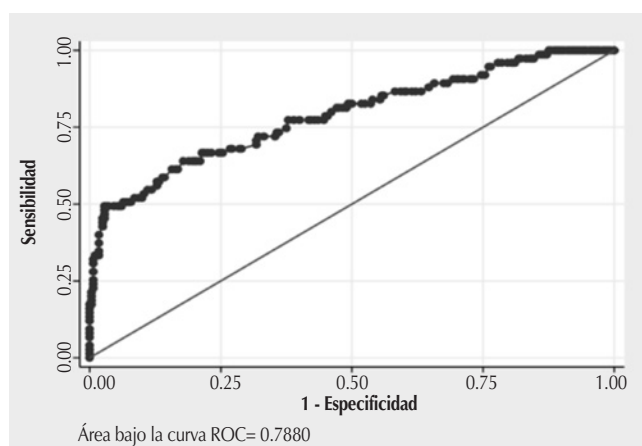
Fuente: elaboración propia. ACDP: adenocarcinoma ductal de páncreas; DM: diabetes mellitus.

Regresión logística: relación entre variables y DM con su curva ROC

DM	ODDS RATIO	P	IC 95%
Edad	1,03	0,012	1,00-1,07
Tabaquismo	1,79	0,084	0,92-3,49
Antecedentes onco-familiares	35,18	0,000	14,64-84,51
Sexo masculino	0,93	0,830	0,48-1,78

Fuente: elaboración propia. DM: diabetes mellitus.

Curva ROC (empleada para evaluar la capacidad predictora del modelo de regresión logística)



Fuente: elaboración propia.