



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Epidemioloxía de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 3c atendidos en las consultas de Endocrinología.

Epidemioloxía dos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 3c atendidos nas consultas de Endocrinoloxía.

Epidemiology of patients with Diabetes Mellitus type 3c seen in Endocrinology consultations.

Autor: Andrea Ramos Blanco

Titor: Miguel Ángel Martínez Olmos

Cotutoras: María Gemma Rodríguez Carnero; Rocío Villar Taibo

Departamento: Endocrinoloxía e Nutrición

Xuño 2023

ÍNDICE

Resumen.....	4
Palabras clave	5
Introducción.....	7
Hipótesis y objetivos.....	12
Material y métodos	12
Resultados	15
Discusión.....	21
Limitaciones y fortalezas	28
Conclusiones.....	29
Bibliografía.....	30

Resumen

La diabetes mellitus tipo 3c (**DM tipo 3c**) se define como una disfunción en el control glucémico derivado de las enfermedades del páncreas exocrino y representa el 5-10% de todos los casos de diabetes mellitus. Entre las etiologías de la DM tipo 3c, la **pancreatitis crónica** es la causa más frecuente. No obstante, hasta **el 50% de los pacientes con DM tipo 3c están incorrectamente clasificados** como diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, lo que ha dificultado la generación de un conocimiento sólido sobre esta entidad. De hecho, esta patología se encuentra excluida de la mayoría de los ensayos clínicos y estudios que se realizan en pacientes con diabetes mellitus. Además, los datos epidemiológicos disponibles provienen de series con bajo número de pacientes que unen diferentes etiologías de la DM tipo 3c.

El objetivo del presente estudio es la **descripción de las características de los pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica** atendidos en las consultas de endocrinología, puesto que un mayor conocimiento nos permitirá **mejorar la atención sanitaria** que actualmente reciben las personas que viven con DM tipo 3c. Los resultados de nuestro estudio muestran un control glucémico (definido por la HbA1c) por parte de los pacientes con DM tipo 3c que **no cumple el objetivo** recomendado, aunque es similar al de los otros tipos de diabetes mellitus, con una **baja variabilidad glucémica** y una **baja tasa de hipoglucemias**. Se ha observado una prevalencia de **complicaciones microvasculares mayor** que la de las complicaciones **macrovasculares**. Por último, presentan un **alto riesgo cardiovascular**, con una **elevada prevalencia de hipertensión arterial y dislipemia**, por lo que resulta imprescindible una **optimización en el control de los factores de riesgo cardiovascular**.

Resumo

A diabetes mellitus tipo 3c (**DM tipo 3c**) defínese como unha disfunción no control glucémico derivado das enfermidades do páncreas exocrino e representa o 5-10% de todos os casos de diabetes mellitus. Entre as etioloxías da DM tipo 3c, a **pancreatite crónica** é a causa máis frecuente. Porén, ata o **50% dos pacientes con DM tipo 3c están incorrectamente clasificados** como diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2, o que dificultou a xeración dun coñecemento sólido sobre esta entidade. De feito, esta patoloxía atópase excluída da maioría dos ensaios clínicos e estudos que se realizan en pacientes con diabetes mellitus. Ademáis, os datos epidemiolóxicos dispoñibles proveñen de series con baixo número de pacientes que unen diferentes etioloxías da DM tipo 3c.

O obxectivo do presente estudo é a **descripción das características dos pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatite crónica** atendidos nas consultas de endocrinoloxía, posto que un maior coñecemento permitiranos **mellorar a atención**

sanitaria que actualmente reciben as persoas que viven con DM tipo 3c. Os resultados do noso estudo amosan un control glucémico (definido pola HbA1c) por parte dos pacientes con DM tipo 3c que **non cumpre o obxectivo** recomendado, aínda que é similar ao dos outros tipos de diabetes mellitus, cunha **baixa variabilidade glucémica** e unha **baixa tasa de hipoglucecias**. Observouse unha prevalencia de **complicacións microvasculares maior ca das complicacións macrovasculares**. Por último, presentan un **alto risco cardiovascular**, cunha **elevada prevalencia de hipertensión arterial e dislipemia**, polo que resulta imprescindible unha **optimización no control dos factores de risco cardiovascular**.

Abstract

Type 3c diabetes mellitus (**type 3c DM**) is defined as a dysfunction in glycemic control resulting from diseases of the exocrine pancreas and accounts for 5-10% of all cases of diabetes mellitus. Among the aetiologies of type 3c DM, **chronic pancreatitis** is the most frequent cause. However, up to **50% of patients with type 3c DM are incorrectly classified** as type 1 and type 2 diabetes mellitus, which has hindered the generation of a solid understanding of this entity. In fact, this pathology is excluded from most clinical trials and studies in patients with diabetes mellitus. Moreover, the available epidemiological data come from series with low numbers of patients linking different aetiologies of type 3c DM.

The aim of the present study is to **describe the characteristics of patients with type 3c DM secondary to chronic pancreatitis** seen in endocrinology clinics, since greater knowledge will allow us to **improve the health care** currently received by people living with type 3c DM. The results of our study show glycemic control (defined by HbA1c) by patients with type 3c DM that **does not meet the recommended target**, although it is similar to that of other types of diabetes mellitus, with **low glycemic variability** and a **low rate of hypoglycemia**. A **higher prevalence of microvascular complications than macrovascular complications** has been observed. Finally, these patients have a **high cardiovascular risk**, with a **high prevalence of hypertension and dyslipidemia**, making it essential to **optimise the control of cardiovascular risk factors**.

Palabras clave

Control glucémico, DM tipo 3c, hemoglobina glicosilada, pancreatitis crónica, riesgo cardiovascular.

Palabras chave

Control glucémico, DM tipo 3c, hemoglobina glicosilada, pancreatite crónica, risco cardiovascular.

Key words

Glycemic control, Type 3c DM, glycated hemoglobin, chronic pancreatitis, cardiovascular risk.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por unos niveles elevados de glucosa en sangre de forma crónica. Las causas son diversas, puede corresponder a un defecto en la secreción de insulina, una resistencia a la acción de esta o una combinación de ambas. Debido a esta heterogeneidad ha sido necesario clasificarla en distintos subgrupos (1).

Tradicionalmente se ha dividido en tres categorías: DM tipo 1 (destrucción de las células beta pancreáticas mediada por un mecanismo autoinmune), DM tipo 2 (pérdida progresiva de la capacidad de secreción de insulina por las células beta junto con resistencia a la acción de la insulina en los tejidos) y la diabetes gestacional (diabetes diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo). Sin embargo, las últimas clasificaciones publicadas por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) incluye a la diabetes pancreatogénica, también denominada DM tipo 3c (2).

La DM tipo 3c se define como una diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino, que incluyen patologías tanto benignas como malignas: pancreatitis agudas o crónicas de cualquier etiología, cáncer de páncreas, fibrosis quística, hemocromatosis, causa traumática, pancreatectomía, agenesia del páncreas o pancreatitis tropical (también conocida como pancreopatía fibrocalculosa) (3).

Entre las causas citadas anteriormente, la más frecuente es la pancreatitis crónica (4).

Epidemiología

En cuanto a la epidemiología de la DM tipo 3c, su prevalencia no es del todo conocida. Estudios previos estiman una prevalencia de entre 0,5% y 1,15% de todos los casos de DM en Norteamérica (5). Sin embargo, estudios realizados en el Sudeste Asiático (donde la pancreatitis tropical es endémica) muestran una prevalencia mucho mayor, cercana al 15%-20% (6). Estudios más recientes estiman una prevalencia del 5% al 10% entre los pacientes con DM en poblaciones occidentales, lo cual indica que la DM tipo 3c es más común de lo que se pensaba inicialmente (7).

Teniendo en consideración el incremento en la incidencia de la pancreatectomía, la mayor supervivencia de los pacientes con fibrosis quística junto con el aumento en la prevalencia de pancreatitis crónica, es de esperar que la DM tipo 3c adquiera gran importancia en el futuro (8).

Mientras no se lleven a cabo nuevas investigaciones, es razonable asumir que la prevalencia real de esta enfermedad se encuentra probablemente entre el 1% y el 9% de todos los casos de DM (9).

Diagnóstico

Debido al escaso conocimiento sobre esta entidad y la falta de unos criterios diagnósticos aceptados universalmente, la DM tipo 3c se encuentra infradiagnosticada, siendo frecuentemente clasificada de forma errónea como DM tipo 2 (10)

Existen una serie de criterios propuestos por Ewald y Bretzel que, aunque no han sido validados, pueden ayudar en el diagnóstico (11):

Criterios mayores (deben estar todos presentes):

- Insuficiencia pancreática exocrina (demostrada mediante test de elastasa fecal o test directos de función pancreática)
- Pruebas de imagen pancreáticas patológicas (ultrasonografía endoscópica, TC o RM)
- Ausencia de marcadores inmunológicos de DM tipo 1 (como anticuerpos anti-insulina, anti-GAD65, anti-IA-2 o antiislotos pancreáticos)

Criterios menores:

- Defecto en la función de las células beta pancreáticas
- Defecto en la secreción de GLP-1 o polipéptido pancreático (PP)
- Niveles séricos bajos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K)
- Ausencia de resistencia a la insulina excesiva

Estos criterios tienen ciertas limitaciones, puesto que hay cierto grado de solapamiento con la DM tipo 1 y la DM tipo 2 ya que estas se asocian con insuficiencia pancreática exocrina y presentan un riesgo mayor de desarrollar una pancreatitis tanto aguda como crónica (8).

DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica

Se estima que la prevalencia de DM tipo 3c entre los pacientes con pancreatitis crónica se encuentra entre el 25% y el 80% (12).

Algunos de los factores de riesgo para el posterior desarrollo de la diabetes son la duración de la pancreatitis crónica, el hábito tabáquico y la presencia de calcificaciones pancreáticas (12).

Dado que tanto la diabetes mellitus como la pancreatitis crónica son factores conocidos que aumentan el riesgo de adenocarcinoma pancreático ductal (un tipo de cáncer de páncreas exocrino), es probable que la combinación de ambos incremente tal riesgo (13).

Fisiopatología

La patogenia de la DM tipo 3c es diferente a la de la DM tipo 1 y tipo 2 ya que en estas últimas solo se ve afectada la función de las células beta, mientras que en la primera también se produce daño en las células que secretan polipéptido pancreático (PP) y en las células alfa, secretoras de glucagón (14).

Los cambios funcionales más importantes en la DM tipo 3c son el déficit de insulina, la resistencia tanto periférica como hepática a la insulina, la inmunopatogénesis pancreática y la reducción del efecto incretina.

Déficit de insulina

Un mecanismo clave en el desarrollo de DM en los pacientes con pancreatitis crónica es el déficit de insulina. Estudios sugieren que estos pacientes presentan un defecto progresivo en su secreción, que se puede observar de forma leve incluso antes de la presentación de la DM (15).

La función endocrina del páncreas tiende a alterarse de forma paralela a la función exocrina, aunque la diabetes como tal suele aparecer en etapas más avanzadas de la enfermedad (15).

Existen dos mecanismos principales que dan lugar al déficit de insulina. En primer lugar, ya en fases precoces, el ambiente proinflamatorio y el aumento en la concentración de citocinas en el parénquima pancreático producen una disfunción de las células beta (5).

En segundo lugar, a medida que la enfermedad progresa aumenta la fibrosis del parénquima, que conlleva la pérdida de los islotes pancreáticos y por tanto de las células beta (5). La disminución en la secreción de insulina en la DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica se correlaciona con la pérdida de masa celular beta (15).

Inmunopatogénesis

Diversas citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 beta ($IL-1\beta$), el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$) y el interferón gamma ($IFN-\gamma$) han demostrado una inhibición de la liberación de insulina estimulada por glucosa (5).

Se ha demostrado que el $IFN-\gamma$ puede disminuir la translocación al núcleo del factor promotor de la insulina 1 (PDX1) en pacientes con pancreatitis crónica, participando en la disfunción de las células beta (16).

Sin embargo, es necesario ampliar la investigación sobre el papel de estos mediadores inflamatorios, así como de otras citocinas, en la DM tipo 3c con el fin de comprender su inmunopatogenia y poder diferenciarla de forma más precisa de la DM tipo 2.

Resistencia hepática a la insulina

Se ha demostrado la presencia de resistencia hepática a la insulina en pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica (17).

La causa parece ser multifactorial, siendo el déficit de polipéptido pancreático (PP) un factor importante. El PP es una hormona que regula la sensibilidad hepática a la insulina ya que se encarga de la expresión y disponibilidad de los receptores de insulina hepáticos, de forma que su administración exógena puede revertir la resistencia insulínica del hígado (15).

Resistencia periférica a la insulina

Distintos estudios sugieren que la resistencia periférica a la insulina es un factor que contribuye al desarrollo de la DM secundaria a pancreatitis crónica (15). Por el contrario, en otro estudio se observó un aumento en la sensibilidad a la insulina en pacientes con DM tipo 3c en comparación con la DM tipo 1 (18). Ante estas discrepancias se debe continuar investigando para caracterizar mejor este tipo de DM.

Reducción del efecto incretina

El efecto incretina se caracteriza por una mayor liberación de insulina por parte del páncreas ante la administración de glucosa por vía oral frente a la misma cantidad administrada por vía parenteral y está mediado por hormonas provenientes del tracto gastrointestinal que estimulan la secreción de insulina, siendo las más importantes el polipéptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) (19). En la DM tipo 3c se ha observado una disminución en la respuesta pancreática al GIP, mientras que la sensibilidad al GLP-1 se encuentra conservada (15).

Existe la hipótesis de que la reducción del efecto incretina se debe a una baja absorción de nutrientes debido a la insuficiencia exocrina pancreática, frecuente en los pacientes con pancreatitis crónica, aunque son necesarios más estudios para confirmar si esto es una consecuencia o una causa de la DM (15).

Tratamiento

Por el momento no existen unas guías específicas para el manejo de la DM tipo 3c. Además, no hay suficiente información sobre la eficacia y seguridad de los distintos tratamientos antidiabéticos en este tipo de pacientes, lo cual dificulta la realización de dichas guías. El tratamiento debe estar enfocado en el control de la hiperglucemia y de la insuficiencia exocrina, prestando especial atención al estado nutricional (5).

En cuanto a la malabsorción de nutrientes, se ha demostrado que está presente en distintos grados en la mayoría de pacientes con insuficiencia pancreática exocrina secundaria a

pancreatitis crónica, aunque pueda pasar inadvertida (8). En su manejo, con el fin de mejorar la absorción de lípidos y proteínas se recomienda la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) (20).

Además, esta malabsorción puede dar lugar a un déficit de vitaminas liposolubles, siendo de gran importancia la vitamina D. Deben controlarse los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y se recomienda iniciar suplementos de vitamina D en caso de que estos sean bajos para prevenir trastornos metabólicos óseos (8).

Los fármacos más usados en el control glucémico de la DM tipo 3c son similares a los de la DM tipo 2. Como primera línea de tratamiento podrían ser útiles la metformina o la insulina. La principal ventaja de la primera es que presenta un menor riesgo de hipoglucemias (20).

La insulina está recomendada en pacientes con diabetes secundaria a pancreatitis crónica y suele usarse en etapas más avanzadas de la enfermedad para sustituir el déficit presente (21). En ausencia de unas guías específicas, se recomienda seguir las mismas pautas insulínicas usadas en la DM tipo 1, individualizando según el caso (21).

Los agonistas de GLP-1 y los inhibidores de DPP-4 deben evitarse en los pacientes con pancreatitis crónica ya que se asocian a un mayor riesgo de pancreatitis aguda y de adenocarcinoma ductal (15).

Las pioglitazona aumenta el riesgo de osteoporosis por lo que también debe evitarse en este tipo de pacientes para prevenir posibles fracturas (15).

El control nutricional debe estar enfocado en el tratamiento o prevención de la malnutrición, la hiperglucemia y la esteatorrea (5). Es necesario complementarlo con cambios en el estilo de vida: pérdida de peso en caso de sobrepeso u obesidad, práctica regular de ejercicio y abandono del tabaco y alcohol (20). Por último, los pacientes deben ser educados en la detección de signos y síntomas de hipoglucemia así como de su manejo en caso de presentar un episodio (22).

Hipótesis y objetivos

Hipótesis: los pacientes con DM tipo 3c presentan mal control glucémico, una alta tasa de hipoglucemias y un alto riesgo cardiovascular.

Objetivo principal: conocer el grado de control glucémico y el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM tipo 3c atendidos en la consulta de Endocrinología y Nutrición.

Objetivos secundarios: describir los factores de riesgo cardiovascular clásicos de los pacientes con DM tipo 3 C, conocer la prevalencia de DM tipo 2 previa al diagnóstico de la DM tipo 3c, describir el tratamiento hipoglucemiante que reciben los pacientes con DM tipo 3c, conocer la prevalencia de las complicaciones micro y macrovasculares de los pacientes con DM tipo 3c.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se evalúan los datos procedentes de la base de datos clínica de los pacientes atendidos por el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Se realizó una búsqueda en los registros clínicos de Endocrinología con el fin de identificar a los pacientes con DM tipo 3c atendidos en la consulta de Endocrinología (desde 1 de enero de 2019) así como en la última visita disponible hasta la fecha (31 de diciembre de 2023). Las bases tienen un objetivo asistencial, esto es, la evaluación de la calidad en la atención a los pacientes, e incluyen diversas patologías que pertenecen al ámbito de la endocrinología junto con distintos tratamientos. De dichas bases se seleccionaron los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y no presentan criterios de exclusión, constituyendo así nuestra población de estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años con pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática exocrina, clasificados como DM tipo 3c según los criterios establecidos por Ewald y Bretzel y tratamiento hipoglucemiante de más de 6 meses de duración.

Criterios de exclusión

Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.

Descripción de la intervención

Puesto que se trata de un estudio de tipo observacional, no existe intervención como tal. Toda la información necesaria para la consecución de los objetivos del presente trabajo se encuentra en la base de datos del servicio de Endocrinología y Nutrición, realizada con fines asistenciales. De ella, se seleccionaron los datos correspondientes a la última visita disponible del paciente al servicio de Endocrinología y Nutrición.

El diseño de la investigación respeta los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki (versión de octubre de 2013).

Variables del estudio

A partir de los datos disponibles en la base asistencial de las consultas de Endocrinología, se seleccionaron las siguientes variables en cada paciente:

-Edad (años)

-Sexo

-Tiempo de evolución de la DM (años)

-Datos antropométricos: altura (cm) y peso (kg)

-Control glucémico: hemoglobina glicosilada (HbA1c) e información reportada por la monitorización flash de glucosa (Sistema FreeStyle Libre): tiempo en hipoglucemia, tiempo en rango, tiempo por encima de rango, tiempo por debajo de rango y coeficiente de variación.

-Fármacos antidiabéticos no insulínicos

-Tratamiento con insulina

-Microangiopatía (retinopatía, nefropatía y neuropatía)

-Macroangiopatía (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus y arteriopatía periférica)

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico fue utilizado Statistical Package for Social Sciences versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). La distribución normal de las variables cuantitativas se examinó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que coinciden con la distribución normal se presentan en términos de media y desviación estándar (DE). Las variables categóricas se expresan como porcentajes.

Aspectos ético-legales y financiación

El estudio se realizó conforme con las normas de Buena Práctica Clínica y según los postulados éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki en su última actualización (Fortaleza 2013).

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a respetar REGLAMENTO (UE) 2016/679 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Los datos se trataron de forma seudonimizada, de acuerdo con los términos exigidos en dicha Ley, que en su Disposición Adicional 17ª obliga a la separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación. Dado que no se cuenta con el consentimiento expreso de los sujetos, se garantiza dicha separación entre el equipo investigador y el encargado de realizar la seudonimización, que fue Paula Andújar Plata.

El equipo investigador se compromete a mantener la confidencialidad de los datos y a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los datos en su origen, a no ser que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.

El investigador principal se compromete a custodiar todos los archivos generados como resultado de los análisis. En la realización de este proyecto de investigación no se presentan conflictos que respondan a intereses ni existe ninguna fuente de financiación.

Resultados

El grupo de estudio estuvo formado por 93 pacientes con DM tipo 3c. De estos, el 71,7% fueron hombres y el 28,3%, mujeres. La edad media fue de 59 años DE 11,6 años. El tiempo medio de evolución de la DM tipo 3c fue de 7 años, DE 7 años. El 38,4% de los pacientes presentaba una DM tipo 2 previa, con un tiempo medio de evolución de 7,9 años DE 8 años. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 25,2 kg/m², DE 4,9 kg/m². Los datos comentados se exponen en la tabla 1.

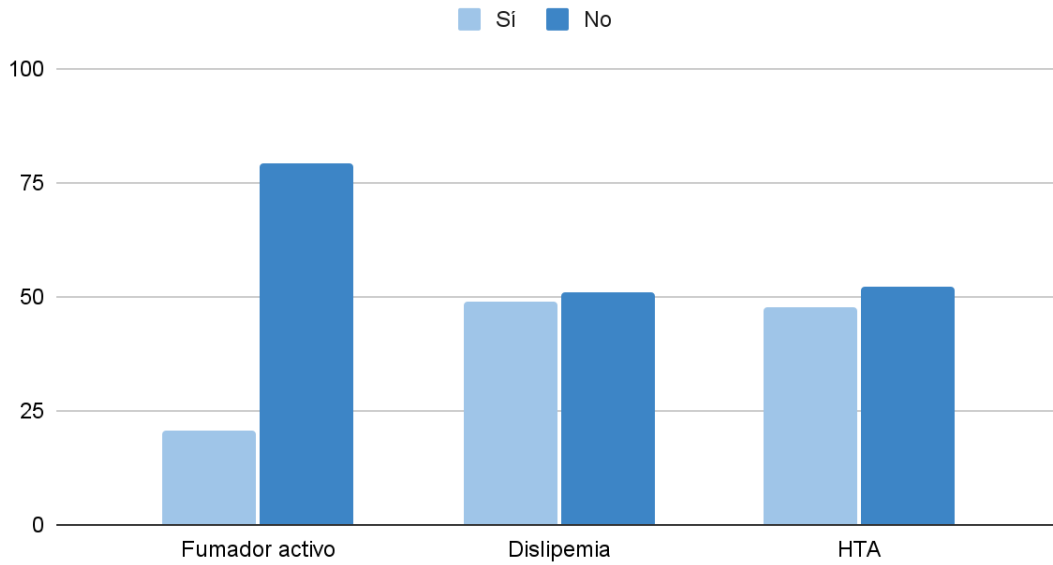
Tabla 1: Características generales de los pacientes con DM tipo 3c.

	Media	DE
Edad (años)	59	11,6
Tiempo de evolución de la DM tipo 3c (años)	7	7
Tiempo de evolución de la DM tipo 2 (años)	7,9	8
IMC (kg/m ²)	25,2	4,9

Factores de riesgo cardiovascular

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular (RCV), el 20,7% era fumador activo, el 48,9% presentaba dislipemia y el 47,8% hipertensión arterial (HTA). En la figura 1 se muestran los respectivos porcentajes.

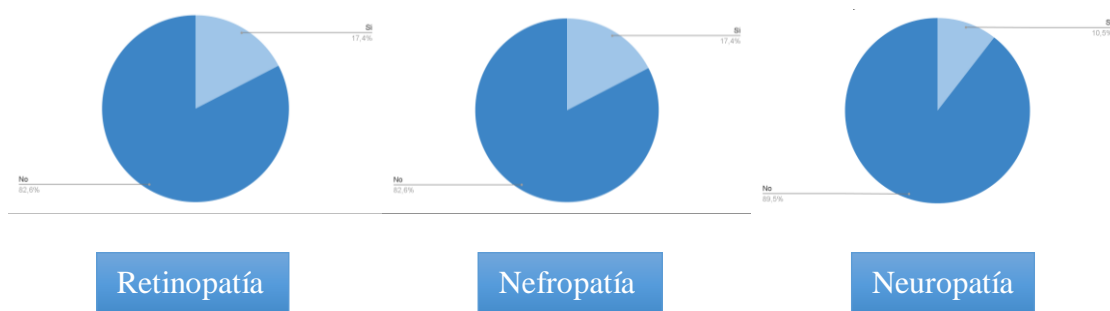
Figura 1. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular en la población con DM tipo 3c



Complicaciones microvasculares

En cuanto a las complicaciones derivadas de la Diabetes Mellitus, el 32,6% de los pacientes presentaba complicaciones microvasculares. Dentro de estas, se observó un 17,4% con retinopatía, un 17,4% con nefropatía y un 10,5% con neuropatía. Dichos porcentajes se muestran en la figura 2.

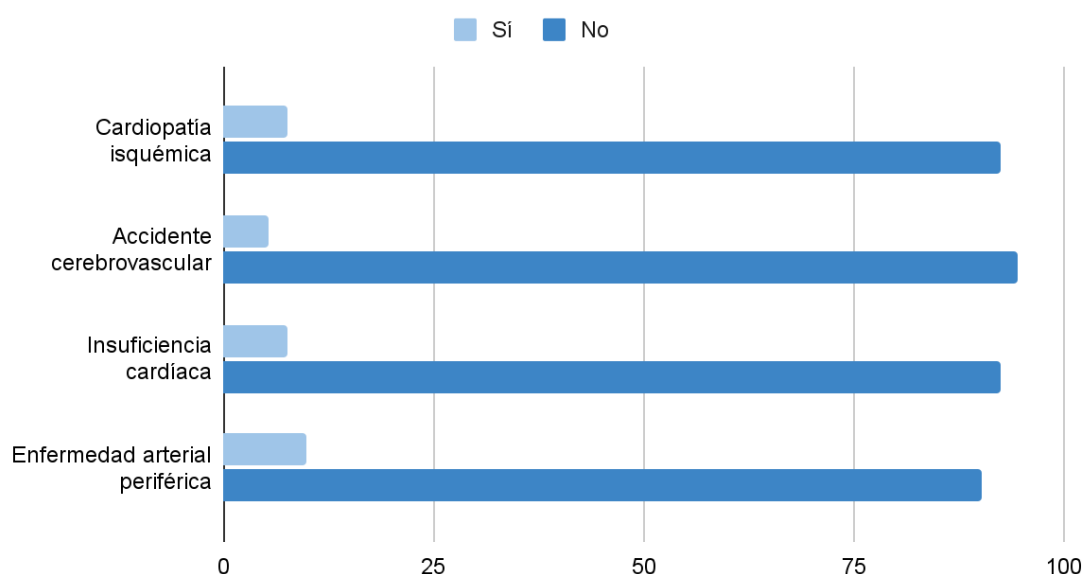
Figura 2. Distribución de las complicaciones microvasculares en la población con DM tipo 3c



Complicaciones macrovasculares

Las complicaciones macrovasculares estaban presentes en el 17,4%. Tenían antecedentes personales de cardiopatía isquémica el 7,6% y de accidente cerebrovascular el 5,4%. El 7,6% fueron diagnosticados de insuficiencia cardíaca. El 9,8% presentaron enfermedad arterial periférica. En la figura 3 se muestran los resultados de las distintas complicaciones macrovasculares.

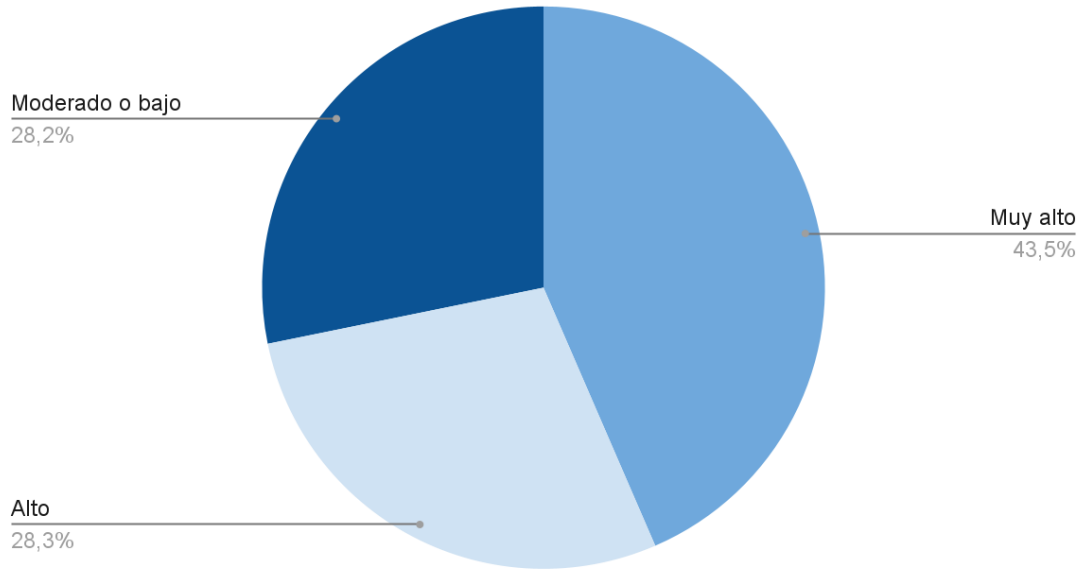
Figura 3. Distribución de las complicaciones macrovasculares en la población con DM tipo 3c



Riesgo cardiovascular

De acuerdo con las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)* 2019 el 28,3% de los pacientes se clasificaron como de alto riesgo RCV, el 43,5% pertenecían al grupo de muy alto riesgo RCV y el 28,2% restante tenía un RCV moderado o bajo. Estos porcentajes se reflejan en la figura 4.

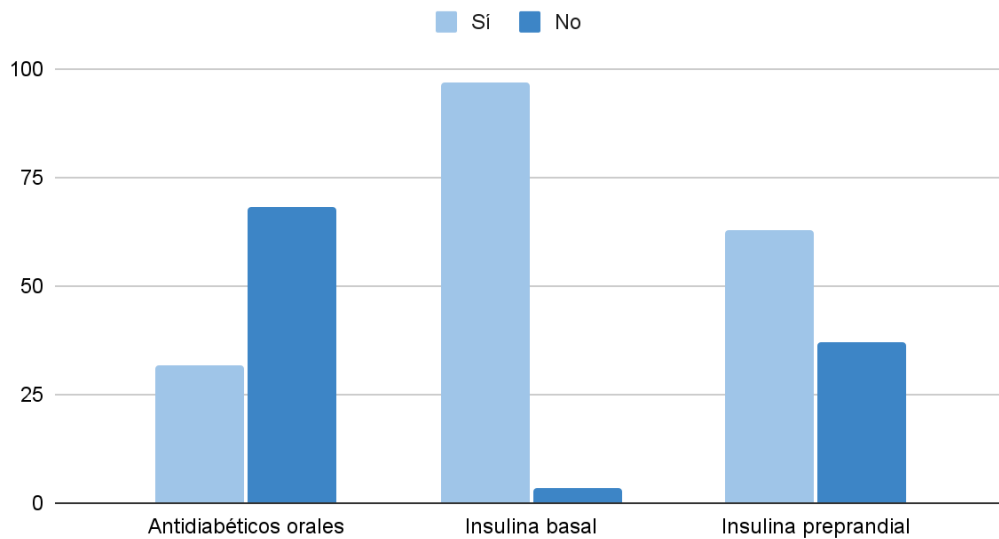
Figura 4. Distribución del riesgo cardiovascular según a *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)* 2019 en la población con DM tipo 3c



Tratamiento hipoglucemiante

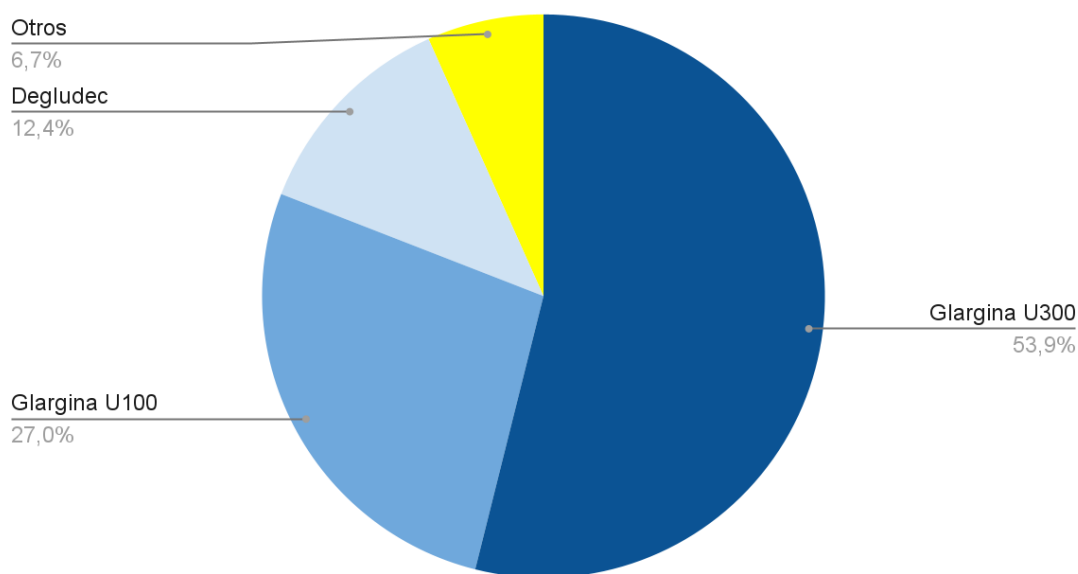
El 31,9% de los pacientes recibía tratamiento con antidiabéticos orales. El 96,7% recibían insulina basal y el 63% insulina preprandial. En la figura 5 aparecen representados los distintos tratamientos.

Figura 5. Distribución del tratamiento hipoglucemiante en la población con DM tipo 3c



Dentro de las insulinas basales, la insulina Glargina U300 fue la más frecuentemente utilizada en un 53,9%, seguida de la insulina Glargina U100 en un 27% y la insulina Degludec en un 12,4%, mientras que el resto de los pacientes (6,7%) recibieron otros tipos de insulina. Véase figura 6.

Figura 6. Distribución de las insulinas basales empleadas en la población con DM tipo 3c



En el grupo de estudio los pacientes recibieron una media de 38,7 unidades totales diarias de insulina DE 20,9 unidades de insulina. La media de unidades totales diarias de insulina por kilogramo de peso fue de 0,54 unidades DE 0,5 unidades. Estos datos se registran en la tabla 2.

Tabla 2. Unidades de insulina empleadas en la población con DM tipo 3c

	Media	DE
Unidades totales diarias de insulina	38,7	20,9
Unidades totales diarias de insulina por kg de peso	0,54	0,5

Control glucémico

Los pacientes presentaron una HbA1c media de 8% DE 1,5%. El sistema de monitorización flash de glucosa recogió los siguientes datos: la glucemia media fue de 183,6 mg/dL DE de 55,8 mg/dL, el tiempo medio en rango fue del 55,5% DE 25,6%, el tiempo medio por encima de rango fue del 43,1% DE 21,6%, el tiempo medio por debajo de rango fue del 2,8% DE 4,3% y por último, el coeficiente de variación medio fue del 34,7% DE 6,7%. La tabla 3 recoge los datos respectivos al control glucémico.

Tabla 3. Control glucémico según A1c y los datos reportados por la monitorización flash de glucosa (sensor Free Style Libre) en la población con DM tipo 3c

	Media	DE
HbA1c (%)	8	1,5
Tiempo en rango (%)	55,5	25,6
Tiempo por encima de rango (%)	43,1	21,6
Tiempo por debajo de rango (%)	2,8	4,3
Coeficiente de variación	34,7	6,7

Discusión

Control glucémico

La hiperglucemia crónica, medida habitualmente según los niveles plasmáticos de HbA1c, es considerada el factor de riesgo más importante para el desarrollo de eventos vasculares en la población con DM tipo 1, tan solo por detrás del tiempo de evolución de la enfermedad (23). Sin embargo, los estudios centrados en pacientes con DM tipo 3c escasean y los pocos disponibles muestran un control de la glucemia complejo (24). Así, la mayoría de ensayos clínicos que estudiaron la importancia del control glucémico en la población con DM, entre los que se encuentran el UKPDS (25) y el DCCT (23) excluyeron específicamente a los pacientes con DM tipo 3c, por lo que falta gran cantidad de información al respecto.

Entre los posibles factores que podrían explicar la dificultad para el control glucémico en estos pacientes se encuentran la reducción de la sensibilidad hepática a la insulina en combinación con una sensibilidad periférica a la misma normal o aumentada (26).

Un estudio realizado en Inglaterra con 31789 casos incidentes de DM, de los cuales 559 eran secundarios a enfermedades pancreáticas, observó un peor control glucémico en estos últimos en comparación con los casos con DM tipo 2 (Odds ratio ajustado de 1,7 (1,3–2,2) con $p < 0,001$) (10). Sin embargo, otro estudio británico realizado en pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatoclectomía no encontró diferencias significativas en el control glucémico de los pacientes con DM tipo 3c (HbA1c media de 8,1%) en comparación con la población con diabetes general (HbA1c media de 8,2%) (27).

En nuestra población de estudio se observó una HbA1c media del 8%, lo cual es congruente con estos últimos datos.

Por lo tanto, sería razonable pensar que el control glucémico en estos pacientes con DM tipo 3c es similar al resto de pacientes con DM, aunque es necesario continuar investigando debido a las discrepancias existentes.

Hipoglucemia

La mayor parte de los estudios realizados sugieren una mayor tasa de hipoglucemias en los pacientes con DM tipo 3c. El estudio de Valdez-Hernández et al. (28) en el que participaron 284 individuos comparó a los pacientes con DM tipo 3c y DM tipo 2 y encontró una mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia en el primer grupo (44,5% frente al 18%; con $p = 0,001$).

Sin embargo, en nuestro estudio el porcentaje de tiempo por debajo de rango medido mediante el sistema de monitorización flash de glucosa fue inferior al objetivo , ya que se recomienda que el tiempo por debajo de rango sea inferior al 4% (29).

Esta discrepancia podría ser debida a que en la mayoría de los estudios se incluyen pacientes con DM tipo 3c secundaria a diversas etiologías. El estudio de Valdez-Hernández et al. (28) estuvo formado por pacientes con pancreatitis aguda necrotizante severa, pancreatitis crónica, pancreatitis aguda recurrente y cirugía pancreática. Mientras que, en nuestro estudio tan solo se incluyeron los casos secundarios a pancreatitis crónica.

La falta de hormonas contrarreguladoras como el glucagón, el defecto en la absorción de nutrientes, la reducción del efecto incretina y de la gluconeogénesis hepática contribuyen a la inestabilidad glucémica (30).

Según Larsen et al. en los pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica la respuesta contrarreguladora está conservada aunque ligeramente alterada (31). Por el contrario, en la DM secundaria a pancreatectomía total el manejo es más complicado debido al déficit absoluto de insulina, glucagón y polipéptido pancreático (32).

En un estudio realizado en pacientes con pancreatectomía total, el 80% presentaron episodios de hipoglucemia y el 40% sufrieron una hipoglucemia severa (32).

En otros estudios también se observaron altas tasas de hipoglucemia tras resección pancreática (33).

En definitiva, estos datos sugieren que los pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica podrían presentar un mejor control glucémico del esperado, especialmente si son comparados con los pacientes sometidos a pancreatectomía total.

Variabilidad glucémica

La variabilidad glucémica es un elemento importante, que se debe tener en cuenta en el manejo de los pacientes con DM tipo 3c. Algunos estudios sugieren que puede ser un factor de riesgo independiente en el desarrollo de complicaciones crónicas tanto microvasculares como macrovasculares (34,35).

La HbA1c mide el nivel medio de glucosa en los últimos dos o tres meses, pero no aporta información suficiente puesto que no refleja las fluctuaciones del nivel glucémico a lo largo del día y por lo tanto, pacientes con niveles similares de HbA1c pueden presentar diferencias significativas en cuanto a la variabilidad glucémica (36).

Se ha observado que los episodios de hipoglucemia severa son precedidos por un aumento en la variabilidad glucémica, lo que sugiere que si se reduce la variabilidad glucémica podría reducirse a su vez el riesgo de hipoglucemia severa (37).

En el estudio de Lee et al. (36), formado por 82 participantes, se utilizó el sistema de monitorización continua de glucosa durante un periodo de 14 días para estudiar la variabilidad glucémica en los pacientes con DM tipo 3c y compararla con la DM tipo 1 y la DM tipo 2. Los casos de DM tipo 3c mostraron un coeficiente de variación (CV), que es un indicador de la variabilidad glucémica, dentro del objetivo recomendado inferior al 36%. Además, presentaron una menor variabilidad glucémica junto con mayores niveles medios de HbA1c en comparación con los pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2.

Los resultados de nuestro estudio son congruentes con los datos anteriores, puesto que el coeficiente de variación medio fue del 34,7%, siendo también inferior al objetivo recomendado (< 36%).

En conclusión, a pesar de los niveles altos de HbA1c observados en los pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica, podría asumirse que el control glucémico es similar y que no presentan un mayor riesgo de hipoglucemia en comparación con la DM tipo 1 y la DM tipo 2.

Tratamiento hipoglucemiante

En un estudio con 1130 pacientes con pancreatitis crónica, de los cuales 191 desarrollaron DM tipo 3c, el 42% fueron tratados con antidiabéticos orales (38). En nuestro estudio se observaron cifras similares, con un 31,9% de los pacientes. El estudio anterior (38) propone que esto puede ser debido a una clasificación errónea de la DM tipo 3c como DM tipo 2. Un estudio realizado en pacientes con pancreatitis crónica también refiere que tradicionalmente hay una tendencia a usar el mismo tratamiento en ambos tipos de DM (21).

El hecho de clasificar y tratar a los pacientes con DM tipo 3c como DM tipo 2 podría contribuir a un peor control de la glucemia en el primer grupo, puesto que presentan características fisiopatológicas diferentes que deberían ser consideradas a la hora de su manejo.

Por otra parte, el estudio de Woodmansey et al. (10) observó un mayor requerimiento y una progresión más rápida hacia la insulina por parte de los pacientes con DM tipo 3c en comparación con la DM tipo 2. También encontraron diferencias significativas entre la DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica y la secundaria a pancreatitis aguda, siendo

el porcentaje de pacientes que necesitaron insulina mayor en el primer grupo (45,8% frente a 20,9% a los 5 años del diagnóstico).

En nuestro estudio, formado por pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica, estas cifras se elevan hasta el 96,7%. Esta diferencia puede deberse a que más de un tercio de los pacientes de nuestro estudio tenían previamente una DM tipo 2 y que el tiempo de evolución de la DM tipo 3 C del presente estudio también fue mayor del reportado en otros estudios previos.

Riesgo cardiovascular. Clasificación

Según las guías de práctica clínica de la *European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS)* 2019 (39): “Las personas con ECVAS documentada, DM tipo 1 o DM tipo 2, con niveles muy altos de factores de riesgo individuales o enfermedad renal crónica se suelen clasificar como en riesgo CV total alto o muy alto”.

A pesar de que estas guías no incluyen a los pacientes con DM tipo 3c, la afirmación anterior podría ser extrapolada a este grupo, teniendo siempre en cuenta los factores de riesgo cardiovascular individuales en cada paciente.

En nuestro estudio, el 71,8% de los pacientes se clasificaron como alto o muy alto riesgo cardiovascular.

Diversos estudios han demostrado que existe un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes con pancreatitis crónica (40–42).

En el estudio de Gullo et al. (40) se observó que estos pacientes presentaban lesiones cardiovasculares con mayor frecuencia y a una edad más temprana en comparación con la población general.

En el estudio de cohortes de De la Iglesia et al (42), realizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, se demostró que la insuficiencia exocrina pancreática es un factor independiente de riesgo cardiovascular y que la presencia de DM aumenta el riesgo cardiovascular en los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina.

Por otra parte, en un estudio en el que se compararon pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica alcohólica con una cohorte histórica de individuos sanos se observó una prevalencia de placas ateromatosas calcificadas carotídeas significativamente mayor en el primer grupo, siendo estas un indicador de riesgo de futuros eventos cardiovasculares (43).

Debido a los datos expuestos anteriormente junto con los resultados obtenidos en nuestro estudio, es aceptable pensar que los pacientes con DM tipo 3c son de alto riesgo cardiovascular.

Factores de riesgo cardiovascular

El consumo de tabaco, la hipertensión arterial, la dislipemia y la obesidad son reconocidos factores de riesgo cardiovascular (44).

En el estudio de Valdez-Hernández et al. (28) observaron que los casos de DM tipo 3c tenían una menor frecuencia de dislipemia (39% frente a 60%, con $p=0,001$) y de hipertensión arterial (30% frente a 45% con $p=0,01$).

En nuestro estudio los pacientes con DM tipo 3c presentaron una mayor frecuencia de dislipemia (48,9%) e hipertensión arterial (47,8%).

Este aumento en la proporción de pacientes con dislipemia e hipertensión arterial podría deberse a que en el citado estudio se incluyeron casos de DM tipo 3c secundarios a pancreatitis y a cirugía pancreática, mientras que en nuestro estudio se excluyeron los casos secundarios a cirugía pancreática y, según De la Iglesia et al. (42), los pacientes con pancreatitis crónica presentan con mayor frecuencia los nombrados factores de riesgo cardiovascular.

En el estudio de Valdez-Hernández et al. (28) también observaron un menor índice de masa corporal medio (IMC) en los pacientes con DM tipo 3c ($24,9 \text{ kg/m}^2$ frente a 29 kg/m^2 con $p=0,001$).

En adición, en el estudio de Lee et al. (36) se observó que los pacientes con DM tipo 3c tenían el IMC medio más bajo ($25,9 \text{ kg/m}^2$) en comparación con los pacientes con DM tipo 1 y DM tipo 2.

Los resultados de nuestro estudio mostraron un IMC medio de $25,2 \text{ kg/m}^2$, en concordancia con los estudios anteriores.

El menor IMC encontrado en los pacientes con DM tipo 3c podría deberse a la malnutrición secundaria al defecto en la función exocrina pancreática. Se ha demostrado que los pacientes con pancreatitis crónica presentan un IMC medio menor a los controles (45).

En cuanto al consumo de tabaco, en el estudio de Kempeneers et al. (38), realizado en pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica, el porcentaje de fumadores

activos fue del 62%, el cual es muy superior al observado en nuestro estudio (20,7%) (38). Esto puede nacer de la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio al no estar registrado en la historia clínica el hábito tabáquico.

Complicaciones crónicas

Complicaciones microvasculares

La mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha sugieren que la prevalencia de las complicaciones microvasculares es similar entre la DM tipo 1, DM tipo 2 y DM tipo 3c.

El estudio de Briani et al. (46) mostró una prevalencia de retinopatía (37%) y de microalbuminuria (29%) en los pacientes con DM tipo 3c similar a observada en los pacientes con DM tipo 1, además de sugerir una relación entre ambas complicaciones.

Gullo et. al (47) compararon a 40 pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica con 40 pacientes con DM tipo 1. La prevalencia de retinopatía en el primer grupo fue de 47,5% frente a 50% en el segundo, por lo que llegaron a la misma conclusión que el estudio anterior. También observaron una diferencia significativa en el tiempo de evolución de la DM, siendo mayor en los pacientes con retinopatía en comparación con los que no la presentaban.

En otro estudio retrospectivo se comparó la prevalencia de retinopatía en pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica con pacientes con DM idiopática, emparejados según la edad, el sexo, la duración de la DM y el tratamiento. No encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (41% en la DM tipo 3c frente al 45,5% en la DM idiopática), pero sí observaron que la prevalencia de retinopatía aumentaba en función del tiempo de evolución de la DM de forma similar en ambos grupos (48).

El hecho de que en nuestro estudio la proporción de pacientes con complicaciones microvasculares sea menor podría deberse al menor tiempo de evolución de la DM. Por ejemplo, en el estudio de Briani et al. (46) tan solo el 18% de los pacientes con DM tipo 3c de duración inferior a 10 años presentaban microalbuminuria, frente al 29% con duración mayor. En los estudios de Gullo et al. (47) y de Couet et al. (48) los pacientes con DM tipo 3c que desarrollaron retinopatía tenían un tiempo medio de evolución de la DM superior a los 10 años. Por el contrario, en nuestro estudio el tiempo medio de evolución de la DM tipo 3c fue de 7 años.

En un estudio más reciente que compara la DM tipo 3c con la DM tipo 2 se observó una prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con DM tipo 3c que, aun siendo superior, se acerca más a la de nuestro estudio. Entre los pacientes con DM tipo

3c, el 14,2% presentaron neuropatía, el 20,4% retinopatía y el 24,5% nefropatía. El tiempo medio de evolución de la DM en este grupo fue de 9,5 años, algo más cercano al tiempo medio en los pacientes de nuestro estudio, por lo que concuerda con la hipótesis comentada anteriormente (28).

Por otra parte, en este estudio no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de las complicaciones microvasculares entre los pacientes con DM tipo 2 y DM tipo 3c, a excepción de la retinopatía que fue más frecuente en el primer grupo (34,8% frente a 20,2% con $p=0,036$) (28).

Complicaciones macrovasculares

En general, se acepta que las complicaciones macrovasculares en la DM tipo 3c no son tan frecuentes como en la DM tipo 1 y la DM tipo 2 debido a la insuficiencia pancreática exocrina y a la malabsorción de nutrientes (22).

En el estudio de Ziegler et al. (49) el 25,3% de los pacientes con DM tipo 3c presentó enfermedad arterial periférica, en comparación con 9,8% de los pacientes de nuestro estudio. Al igual que con las complicaciones microvasculares, esta diferencia podría deberse a la mayor duración de la DM en el primer estudio. Otra posibilidad, no excluyente con la anterior, sería que en el citado estudio se examinó con más profundidad a los pacientes en busca de la patología, que podría haber no haber sido detectada en los pacientes de nuestro estudio, infraestimando su prevalencia.

En el estudio de Valdez-Hernández et al. (28) la prevalencia de enfermedad arterial periférica en los pacientes con DM tipo 3c fue del 0,7%, significativamente menor a la de los pacientes con DM tipo 2. La duración de la DM fue de 9,5 años y tenían una media de edad de 49,9 años. En este estudio no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de accidente cerebrovascular o enfermedad arterial coronaria entre los pacientes con DM tipo 2 y DM tipo 3c. La prevalencia de accidente cerebrovascular en los pacientes con DM tipo 3c fue del 1,41%, mientras que en nuestro estudio fue superior (5,4%), que puede estar en relación con la elevada prevalencia de pacientes con DM tipo 2 previa.

En un estudio realizado en pacientes con pancreopatía fibrocalculosa se observó una prevalencia de enfermedad arterial coronaria del 5,1%, inferior a la de los pacientes con DM tipo 2, que fue del 11,9% (50). En nuestro estudio el 7,6% presentaron cardiopatía isquémica, un porcentaje superior a lo reportado en otros estudios que podría ser debido a que más de un tercio de los pacientes tenían una DM tipo 2 previa.

Limitaciones y fortalezas

La principal limitación del presente estudio deriva de su naturaleza descriptiva y retrospectiva. Este tipo de diseño, pese a facilitar la recogida de datos en base a la historia clínica de nuestros pacientes, presenta ciertas desventajas frente a un diseño prospectivo, como la imposibilidad de recoger información adicional a la descrita en la historia clínica electrónica del *Servizo Galego de Saúde* (SERGAS), o el hecho de no poder valorar la exposición a FRCV no registrados en su momento.

Una de las principales fortalezas del presente trabajo es el amplio tamaño muestral del que disponemos con 98 pacientes estudiados con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica. Asimismo, el hecho de que los pacientes incluidos sean pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica y que cumplan los criterios diagnósticos descritos por Ewald y Bretzel evita variabilidad en los resultados obtenidos. Adicionalmente, el hecho de que los valores epidemiológicos hayan sido recogidos en la consulta implica una mayor exactitud en la obtención de los datos, aunque esto podría constituir un sesgo de selección, al disponer únicamente de los datos de la población que acude a consulta en el sistema público de salud.

Conclusiones

1. El control glucémico de nuestra serie, medido por la HbA1c, no alcanza el objetivo recomendado por las guías de práctica clínica, aunque es semejante al descrito en otras series.
2. Los pacientes con DM tipo 3c secundaria a pancreatitis crónica tienen una baja variabilidad glucémica y una baja tasa de hipoglucemias.
3. En relación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, los pacientes con DM tipo 3c tienen una elevada prevalencia de HTA y dislipemia. El IMC medio fue semejante al descrito en otros estudios, aunque el hábito tabáquico fue menor que el descrito en otras series de pacientes con DM tipo 3c.
4. Los pacientes con DM tipo 3c tienen una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares en comparación con las macrovasculares.
5. Más de un tercio de los pacientes con DM tipo 3c padecían DM tipo 2 previa.
6. Los pacientes con DM tipo 3c presentan un alto riesgo cardiovascular. Por lo tanto, debemos optimizar el control de los FRCV y trabajar en el cumplimiento de las guías de práctica clínica.

Bibliografía

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. enero de 2003;26 Suppl 1:S5-20.
2. Dite P, Bojkova M, Belobradkova J, Zak P, Kianicka B. Chronic Pancreatitis and Diabetes of Exocrine Pancreas / Type 3c Diabetes Mellitus / Post-pancreatitis Diabetes Mellitus. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 16 de diciembre de 2022;31(4):371-4.
3. Wynne K, Devereaux B, Dornhorst A. Diabetes of the exocrine pancreas. *J Gastroenterol Hepatol*. febrero de 2019;34(2):346-54.
4. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev*. mayo de 2012;28(4):338-42.
5. Bhattamisra SK, Siang TC, Rong CY, Annan NC, Sean EHY, Xi LW, et al. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas - An Update. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(5):382-94.
6. Abu-Bakare A, Taylor R, Gill GV, Alberti KG. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? *Lancet Lond Engl*. 17 de mayo de 1986;1(8490):1135-8.
7. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de noviembre de 2013;19(42):7276-81.
8. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med*. abril de 2013;24(3):203-6.
9. Gallo M, Adinolfi V, Morviducci L, Acquati S, Tuveri E, Ferrari P, et al. Early prediction of pancreatic cancer from new-onset diabetes: an Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)/Associazione Medici Diabetologi (AMD)/Società Italiana Endocrinologia (SIE)/Società Italiana Farmacologia (SIF) multidisciplinary consensus position paper. *ESMO Open*. junio de 2021;6(3):100155.
10. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, Whyte MB, Munro NM, Correa AC, et al. Incidence, Demographics, and Clinical Characteristics of Diabetes of the Exocrine Pancreas (Type 3c): A Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care*. noviembre de 2017;40(11):1486-93.
11. Molero X, Ayuso JR, Balsells J, Boadas J, Busquets J, Casteràs A, et al. Pancreatitis crónica para el clínico. Parte 1: etiología y diagnóstico. Documento de posicionamiento interdisciplinar de la Societat Catalana de Digestologia y la Societat Catalana de Pàncrees. *Gastroenterol Hepatol*. 1 de marzo de 2022;45(3):231-48.

12. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. noviembre de 2000;119(5):1324-32.
13. Cui Y, Andersen DK. Diabetes and pancreatic cancer. *Endocr Relat Cancer*. octubre de 2012;19(5):F9-26.
14. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, Eibl G, Li D, Rickels MR, et al. Diabetes, Pancreatogenic Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Diabetes*. mayo de 2017;66(5):1103-10.
15. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. noviembre de 2016;1(3):226-37.
16. Pondugala PK, Sasikala M, Guduru VR, Rebala P, Nageshwar Reddy D. Interferon- γ Decreases Nuclear Localization of Pdx-1 and Triggers β -Cell Dysfunction in Chronic Pancreatitis. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*. julio de 2015;35(7):523-9.
17. Brunicaudi FC, Chaiken RL, Ryan AS, Seymour NE, Hoffmann JA, Lebovitz HE, et al. Pancreatic polypeptide administration improves abnormal glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. octubre de 1996;81(10):3566-72.
18. Nosadini R, del Prato S, Tiengo A, Duner E, Toffolo G, Cobelli C, et al. Insulin sensitivity, binding, and kinetics in pancreatogenic and type I diabetes. *Diabetes*. abril de 1982;31(4 Pt 1):346-55.
19. Creutzfeldt W. The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept*. 15 de junio de 2005;128(2):87-91.
20. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2011;11(3):279-94.
21. Rickels MR, Bellin M, Toledo FGS, Robertson RP, Andersen DK, Chari ST, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2013;13(4):336-42.
22. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr*. enero de 2017;71(1):3-8.
23. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19.
24. Raue G, Keim V. [Secondary diabetes in chronic pancreatitis]. *Z Gastroenterol*. junio de 1999;Suppl 1:4-9.

25. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. noviembre de 1999;48(5):643-8.
26. Slezak LA, Andersen DK. Pancreatic resection: effects on glucose metabolism. *World J Surg*. abril de 2001;25(4):452-60.
27. Jethwa P, Sodergren M, Lala A, Webber J, Buckels J a. C, Bramhall SR, et al. Diabetic control after total pancreatectomy. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. junio de 2006;38(6):415-9.
28. Valdez-Hernández P, Pérez-Díaz I, Soriano-Rios A, Gómez-Islas V, García-Fong K, Hernández-Calleros J, et al. Pancreatogenic Diabetes, 2 Onset Forms and Lack of Metabolic Syndrome Components Differentiate It From Type 2 Diabetes. *Pancreas*. 1 de diciembre de 2021;50(10):1376-81.
29. Dovic K, Battelino T. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol Case Rep Clin Investig Off J Jpn Soc Pediatr Endocrinol*. 2021;30(1):1-10.
30. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther*. 25 de agosto de 2016;9:311-5.
31. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Christensen NJ, Damkjaer Nielsen M, et al. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism*. febrero de 1990;39(2):138-43.
32. Maker AV, Sheikh R, Bhagia V, Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Perioperative management of endocrine insufficiency after total pancreatectomy for neoplasia. *Langenbecks Arch Surg*. 1 de septiembre de 2017;402(6):873-83.
33. Barbier L, Jamal W, Dokmak S, Aussilhou B, Corcos O, Ruszniewski P, et al. Impact of total pancreatectomy: short- and long-term assessment. *HPB*. noviembre de 2013;15(11):882-92.
34. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 24 de febrero de 2018;17(1):33.
35. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. octubre de 2009;32(10):1901-3.
36. Lee VTY, Poynten A, Depczynski B. Continuous glucose monitoring to assess glucose variability in type 3c diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. agosto de 2022;39(8):e14882.

37. Uemura F, Okada Y, Torimoto K, Tanaka Y. Relation Between Hypoglycemia and Glycemic Variability in Type 2 Diabetes Patients with Insulin Therapy: A Study Based on Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Technol Ther.* febrero de 2018;20(2):140-6.
38. Kempeneers MA, Issa Y, Ahmed Ali U, Bruno MJ, van Geenen EJM, van Hooft JE, et al. A Classification Algorithm for Types of Diabetes in Chronic Pancreatitis Using Epidemiological Characteristics: Outcome of a Longitudinal Cohort Study. *Pancreas.* 1 de diciembre de 2021;50(10):1407-14.
39. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 1 de noviembre de 2019;290:140-205.
40. Gullo L, Stella A, Labriola E, Costa PL, Descovich G, Labò G. Cardiovascular lesions in chronic pancreatitis: a prospective study. *Dig Dis Sci.* agosto de 1982;27(8):716-22.
41. Hsu MT, Lin CL, Chung WS. Increased Risk of Acute Coronary Syndrome in Patients With Chronic Pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 20 de mayo de 2016;95(20):e3451.
42. de la Iglesia D, Vallejo-Sendra N, López-López A, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* enero de 2019;34(1):277-83.
43. Lee UK, Chang TI, Polanco JC, Pisegna JR, Friedlander AH. Prevalence of Panoramicallly Imaged Carotid Atheromas in Alcoholic Patients With Chronic Pancreatitis and Comorbid Diabetes. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* septiembre de 2018;76(9):1929.e1-1929.e7.
44. O'Donnell CJ, Elosua R. [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. *Rev Esp Cardiol.* marzo de 2008;61(3):299-310.
45. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United Eur Gastroenterol J.* marzo de 2017;5(2):153-99.
46. Briani G, Riva F, Midena E, Trevisan R, Sgnaolin E, Jori E, et al. Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease. *J Diabet Complications.* 1988;2(1):50-2.
47. Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* junio de 1990;98(6):1577-81.
48. Couet C, Genton P, Pointel JP, Louis J, Gross P, Saudax E, et al. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or

- without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1985;8(4):323-8.
49. Ziegler O, Candiloros H, Guerci B, Got I, Crea T, Drouin P. Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis. *Diabete Metab*. 1994;20(6):540-5.
50. Kanta Barman K, Padmanabhan M, Premalatha G, Deepa R, Rema M, Mohan V. Prevalence of diabetic complications in fibrocalculous pancreatic diabetic patients and type 2 diabetic patients: a cross-sectional comparative study. *J Diabetes Complications*. 2004;18(5):264-70.