



La edición definitiva se encuentra publicada en:

J Gastrointest Cancer. 2013 June; 44(2): 152–161. doi:10.1007/s12029-012-9441-y.

Los nutrientes obtenidos al consumir frutas y verduras reducen el riesgo de cáncer de páncreas

Rick J. Jansen¹, Dennis P. Robinson², Rachael Z. Stolzenberg-Solomon³, William R. Bamlet², Mariza de Andrade², Ann L. Oberg², Kari G. Rabe², Kristin E. Anderson⁴, Janet E. Olson¹, Rashmi Sinha⁵, and Gloria M. Petersen¹

¹Division of Epidemiology, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota ²Division of Biomedical Statistics and Informatics, Department of Health Sciences Research, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota ³Department of Epidemiology, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland ⁴Department of Epidemiology and Community Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota ⁵Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

Resumen

Objetivo: el cáncer de páncreas es una enfermedad grave en la que todavía se desconoce cuál es la función de los factores alimentarios. Nuestro objetivo fue evaluar el riesgo de cáncer de páncreas asociado a los nutrientes de las frutas y verduras y de los suplementos alimenticios usando un diseño de casos y controles basado en la práctica clínica.

Métodos: nuestro estudio contó con 384 casos identificados de manera rápida y 983 controles emparejados por frecuencia según la edad que tenían en el momento de la selección (en tramos de 5 años), la raza, el sexo y el lugar de residencia. Todos los pacientes facilitaron información demográfica y rellenaron un cuestionario de 144 preguntas relacionadas con la frecuencia alimentaria en el que informaron acerca de si habían cambiado de régimen alimentario durante los últimos 5 años previos a la inscripción en el estudio. Se empleó una regresión logística para calcular las *odds ratios* (OR) y los IC de 95% ajustados en función de la edad, el sexo, el hábito tabáquico, el índice de masa corporal, la ingesta calórica y el consumo de bebidas alcohólicas.

Resultados: los resultados mostraron una relación inversa significativa (valor de *p* de la tendencia < 0,05) entre el cáncer de páncreas y las agrupaciones de nutrientes/suplementos que dependía de la dosis, concretamente, en lo que respecta al magnesio, el potasio, el selenio, el α -caroteno, el β -caroteno, la β -criptoxantina, el luteo y la zeaxantina, la niacina, el α -tocoferol total, la actividad de la vitamina A total, la vitamina B y la vitamina C. Ajustar los valores en función de la diabetes o la ingesta de azúcar no dio lugar a cambios significativos.

Conclusión: llegamos a la conclusión de que la mayor parte de los nutrientes obtenidos mediante el consumo de frutas y verduras podría reducir el riesgo de aparición de cáncer de páncreas.

Palabras clave

Cáncer de páncreas; régimen alimentario; nutrientes; casos y controles; frutas; verduras



A nivel mundial, la tasa de incidencia de cáncer de páncreas normalizada por edad es de $4,5/10^5$ en el caso de los hombres y de $3,3/10^5$ en el de las mujeres, y la de mortalidad normalizada por edad, de $4,3/10^5$ y de $3,1/10^5$ respectivamente.¹ En los Estados Unidos, estas cifras son más altas: para 2012, se predice que habrá 43 920 casos nuevos de cáncer de páncreas y 37 390 muertes a costa de esta enfermedad.² Por lo general, la enfermedad se diagnostica en un estadio avanzado³ y el pronóstico es sumamente malo, ya que las tasas de supervivencia a 1 y 5 años son de 25% y de 4%, respectivamente.⁴ Dada la poca frecuencia con la que se presenta la enfermedad, no es viable realizar pruebas de detección sistemática para el cáncer de páncreas en la población general. Por tanto, en el presente, una buena estrategia para hacer frente a tal enfermedad debe consistir en identificar los factores de riesgo modificables con el fin de prevenirla.

En el caso de los macronutrientes, los datos obtenidos tanto en estudios de cohorte con un poder estadístico adecuado como en estudios de casos y controles no son concluyentes. Varios estudios de casos y controles⁵⁻⁸ y un estudio de cohorte⁹ han puesto de manifiesto que existe una asociación entre la ingesta de nutrientes que se encuentran normalmente en frutas y verduras (p. ej., vitamina C y carotenoides) y una reducción del riesgo de cáncer de páncreas. Se cree que ciertos minerales y vitaminas antioxidantes, como la vitamina C, el selenio o el β -caroteno, tienen muchos modos de acción posible, como, por ejemplo, disminuir las lesiones del ADN y las mutaciones genéticas oxidativas^{10, 11}, lo cual sugiere que tienen potencial protector. Las observaciones acerca de que existe una asociación entre el cáncer de páncreas y la ingesta de nutrientes obtenidos únicamente de los alimentos no son congruentes,^{7, 12, 13} ya que se ha asociado esta disminución del riesgo de cáncer a la ingesta de suplementos alimenticios (no derivados de la comida) de vitaminas (p. ej., vitamina C^{14, 15}).

Nuestro objetivo fue evaluar la asociación que se produce entre el consumo de los nutrientes de frutas y verduras (junto con los suplementos alimenticios) y el cáncer de páncreas mediante el empleo de un diseño de casos y controles basado en la práctica clínica. El método de identificación rápida que se empleó en este estudio supone una ventaja, puesto que el cuestionario se autoadministraba en el momento de la inscripción, que normalmente era cuando se diagnosticaba el cáncer. Este diseño contrasta con el de los estudios de casos y controles de base poblacional, en los que el paciente suele experimentar un retraso de 6 meses desde que se le diagnostica la enfermedad hasta que se inscribe en el estudio, durante los cuales puede sucumbir al cáncer hasta un 40% de los pacientes. Por lo tanto, es probable que nuestro estudio contenga una muestra más representativa de los pacientes con cáncer de páncreas de reciente diagnóstico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Descripción de la población de estudio

El Comité de Revisión Interno de la Mayo Clinic aprobó este estudio. La población de estudio se ha descrito de manera pormenorizada en otro lugar.¹⁶ Brevemente, 1 648 (66,6%) de los casos que recibimos desde mayo de 2004 hasta diciembre de 2009 consintieron en participar en un registro prospectivo en el momento de la visita a la Mayo Clinic que empleaba un método de identificación rápida que se ha descrito en otro lugar.¹⁷ Se emparejó por frecuencia a los casos y a los controles de la atención primaria de la Mayo Clinic según la edad que tenían en el momento de la selección (en tramos de 5 años), la raza, el sexo y lugar de residencia (Condado de Olmsted; tres estados (Minnesota, Wisconsin, Iowa); fuera de estas áreas). Se excluyó a los controles que habían sido diagnosticados anteriormente de cáncer, a excepción de a los diagnosticados de un cáncer de piel distinto del melanoma.

Datos alimentarios del cuestionario de frecuencia alimentaria



También se pidió a los participantes que rellenaran un cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA) de 144 preguntas para distinguir las posibles causas alimentarias del cáncer de páncreas. Los detalles se exponen en nuestro artículo anterior.¹⁶ En síntesis, se empleó el software DietCalc¹⁸ del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés) para calcular la ingesta de nutrientes media y, por otra parte, se recopilaron los datos acerca del uso medio de suplementos en base a las preguntas del cuestionario sobre los 5 años anteriores a la inclusión en el estudio. 816 casos de adenocarcinoma pancreático y 1 290 controles devolvieron los CFA. Se excluyó de este análisis a los individuos que contestaron afirmativamente a la pregunta "¿has cambiado recientemente de régimen alimentario?" y a los que no la contestaron. También se excluyó a aquellos en los que este cambio alimentario se produjo durante los 5 últimos años (n.º de casos = 420; n.º de controles = 286). Ningún individuo tuvo una ingesta calórica excesiva que le valiera la exclusión del estudio; sin embargo, excluimos a los que no respondieron a 17 o más preguntas (n.º de casos = 12; n.º de controles = 21). Por tanto, la muestra final del estudio estuvo compuesta por 384 casos y 983 controles.

Análisis estadístico

Se calculó de manera individual tanto para los casos como para los controles la mediana, la media y el intervalo de ingesta de nutrientes. En general, los quintiles por sexo basados en la población control se calcularon usando el método de densidad para los nutrientes ajustados en función de las calorías¹⁹ con el fin de investigar la asociación que se da entre ellos y el cáncer de páncreas; además, los datos sobre las categorías de nutrientes vienen presentados en valores de 1 000 kcal. Se empleó la regresión logística para calcular las *odds ratios* (OR) y los IC de 95% a la vez que se ajustaba en función de la edad, el sexo, el hábito tabáquico (fumador o ex fumador/no ha fumado nunca), el índice de masa corporal (IMC), la ingesta calórica (por 1000 kcal) y el consumo de bebidas alcohólicas a la semana. Con el fin de probar en los quintiles de ingesta la hipótesis nula acerca de que el riesgo de cáncer de páncreas tiene una tendencia no lineal, se empleó un vector de contraste lineal (es decir, -2, -1, 0, 1, 2) en el modelo de regresión logística. Todas las pruebas de significación estadística fueron bilaterales, y se consideró que los valores de $p < 0,05$ serían significativos. Todos los análisis se generaron usando el software SAS® (versión 9.2).²⁰

RESULTADOS

En nuestro estudio, los casos tenían mayor propensión que los controles a ser hombres, a tener una edad ligeramente superior y a haber fumado en algún momento de su vida o a estar fumando en el presente (y los ex fumadores, habían dejado de fumar más recientemente). Además, también tenían mayor propensión a tener antecedentes personales de pancreatitis o de diabetes (en especial, de inicio reciente (< 3 años); Tabla 1). El IMC habitual fue similar tanto en casos como en controles. Al comparar los casos de sexo masculino y femenino (información no incluida), observamos que los hombres eran un poco más jóvenes que las mujeres y que eran más propensos a fumar (esta diferencia se percibía mayormente entre ex fumadores) y a tener unos antecedentes personales de pancreatitis o diabetes (en especial, en la categoría de diagnosticados hace más de 3 años antes de que apareciera el cáncer de páncreas). Anteriormente, comparamos las características demográficas de los individuos que completaron o no el cuestionario tras la inscripción y determinamos que los dos grupos eran similares.¹⁶ Varias de las categorías de nutrientes estaban muy relacionadas entre sí (r^2 de Pearson = 0,80), como el magnesio y el potasio (0,85), el β -caroteno y el luteo y la zeaxantina (0,82), la β -criptoxantina y la vitamina C, y la tiamina y la vitamina B6 (0,82). Esta elevada correlación sugiere que, en este estudio, es difícil determinar qué nutriente (o qué combinación) podría ser el causante de la asociación.

La Tabla 2 muestra, en cada uno de los quintiles (construidos usando los valores de la población control por cada sexo), el número de casos junto la mediana de intervalos de valores de nutrientes por cada sexo, las OR y el IC de 95%, y la prueba de tendencia de las OR. Las



asociaciones entre las categorías de nutrientes y el cáncer de páncreas se determinaron usando un modelo de regresión logística multivariante en el que se ajustaron los valores en función de la edad, el sexo, las calorías (por 1000 kcal), el IMC, el hábito tabáquico (fumador o ex fumador/no ha fumado nunca), y el número de bebidas alcohólicas consumidas a la semana, y se comparó cada quintil con el de referencia (consumo bajo). Los resultados significativos (si el quintil más alto fue significativamente diferente del quintil de consumo bajo (primer quintil) y/o prueba de tendencia, valor de $p < 0,05$) de asociación inversa entre el cáncer de páncreas y los nutrientes (OR [IC 95%]) fueron: magnesio (0,30[0,19, 0,46]), potasio (0,36[0,23, 0,55]), selenio (0,65[0,45, 0,95]), α -caroteno (0,52[0,35, 0,77]), β -caroteno (0,42[0,28, 0,63]), β -criptoxantina (0,55[0,37, 0,82]), luteína y zeaxantina (0,46[0,31, 0,70]), niacina (0,52[0,35, 0,77]), α -tocoferol total (0,52[0,34, 0,79]), actividad de la vitamina A total (0,55[0,37, 0,81]), vitamina B6 (0,49[0,33, 0,72]), and vitamina C (0,51[0,34, 0,76]).

Examinamos ocho suplementos nutricionales para ver si se daba una asociación con el cáncer de páncreas usando un modelo de regresión logística multivariante con ajustes tal y como se ha mencionado anteriormente. En la Tabla 3, se reúnen el número de casos junto con la mediana de los intervalos de valores de los suplementos por cada sexo, las OR y el IC de 95%, y la prueba de tendencia de las OR tanto para la categoría de no ingesta como para la de ingesta. La mayor parte de los suplementos investigados se asociaron de manera significativa a una disminución del riesgo de cáncer de páncreas (p de la tendencia $< 0,05$); véase, el β -caroteno, la niacina, la tiamina, la vitamina A y la vitamina B6.

Debido a que la diabetes constituye un factor de riesgo de cáncer de páncreas conocido y a que a los diabéticos se les recomienda modificar el régimen alimentario, investigamos si el hecho de incorporar la diabetes (clasificada en "sin diabetes", "diagnóstico de diabetes hace menos de 3 años desde que se rellenó el cuestionario" o "diagnóstico de diabetes hace 3 años o más desde que se rellenó el cuestionario") en nuestro modelo logístico supondría un cambio significativo en nuestros resultados. No encontramos ninguna categoría de nutrientes que modificaran significativamente los valores de p de las tendencias (no se muestran los resultados).

Se consideró que la ingesta de azúcar total podría ser una variable de confusión para las categorías de frutas y verduras y se ajustó en una versión del modelo presentado. El ajuste dio lugar únicamente a dos cambios significativos del valor de p de la tendencia: la actividad de la vitamina A total (desde 0,0280 hasta 0,0628) y el selenio (desde 0,0050 hasta 0,0971; no se muestran los resultados).

Se realizó un análisis de sensibilidad (no se muestra) para determinar las consecuencias que tendría el no poder excluir a aquellos pacientes que cambiaron de régimen alimentario durante los últimos 5 años. Al tratar de identificar los factores de riesgo que causan la enfermedad, podría ser importante excluir los cambios de régimen alimentario que pudieran deberse al adenocarcinoma pancreático. Hubo un nutriente que cambió la significancia cuando incluimos a los pacientes que habían comunicado un cambio alimentario reciente en el análisis (α -tocoferol total desde 0,03 a 0,09). Entre los casos de sexo masculino que informaron acerca de un cambio de régimen alimentario reciente, la mediana de valores para la ingesta calórica total y todos los nutrientes a excepción del licopeno, el potasio y el magnesio aumentó o se mantuvo como estaba; por su parte, entre los controles, la mediana de los valores para cada categoría a excepción de la del selenio, de la del licopeno y de la actividad de la vitamina A total aumentó o se mantuvo como estaba. Entre los casos de sexo femenino, la mediana de los valores disminuyó para el conjunto de todos los nutrientes a excepción de para el magnesio, el licopeno, la niacina y la tiamina; entre los controles, la mediana de los valores para cada categoría aumentó, a excepción de en el caso del magnesio, del potasio, del β -caroteno, de la β -criptoxantina y de la tiamina. Los cambios observados refuerzan la decisión de excluir a los pacientes que informaron sobre un cambio de pauta alimentaria reciente.



DISCUSIÓN

En este estudio, observamos que la mayor parte de los nutrientes de las frutas y las verduras y sus suplementos se asocian a una reducción del riesgo de cáncer de páncreas. Los casos tuvieron, de media, más propensión que los controles a tener una edad superior, a ser varones, a haber fumado o estar fumando y a tener unos antecedentes personales de pancreatitis o diabetes. A pesar de que varios estudios con diseños diferentes han podido asociar de manera coherente el riesgo de presentar un cáncer de páncreas a algunos de estos factores de riesgo (hábito tabáquico, IMC y edad), ha habido otros tales como la ingesta alimentaria cuya asociación ha sido bastante incoherente. Tal falta de coherencia podría deberse, en parte, a que el diseño de los estudios sea variable y a un sesgo de las comprobaciones.

En el presente, una de las principales hipótesis sobre cómo la ingesta alimentaria podría repercutir sobre la aparición y desarrollo del cáncer de páncreas incorpora componentes alimentarios que repercuten sobre las vías de insensibilidad o de resistencia a la insulina. La glucosa plasmática anterior al diagnóstico,^{21, 22} la insulina^{23, 24} y los niveles de péptido C²⁵ también se han asociado a un aumento del riesgo de cáncer de páncreas. Se ha puesto de manifiesto que la hiperinsulinemia, la cual es resultado de la falta de sensibilidad a la insulina, aumenta la circulación local y la división celular en el páncreas.^{26, 27} Se estima que las células exocrinas pancreáticas están expuestas a unas concentraciones de insulina muy altas y los datos indican que la insulina actúa como promotor del crecimiento y mutágeno en el páncreas.²⁸ Además, hay estudios observacionales recientes del cáncer de páncreas que sugieren que la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y las concentraciones altas de insulina (que aumentan los niveles de factor de crecimiento insulínico (IGF) al reducir los niveles de proteínas de unión a IGF o activar los receptores de IGF) podrían desempeñar una función en la carcinogénesis,²⁹ incluso sin haberse diagnosticado diabetes mellitus.²³ Debido a que la insulina se secreta en la sangre como respuesta a una concentración elevada de glucosa en sangre y a que el páncreas está expuesto a concentraciones mucho más altas de insulina que la sangre, el riesgo de cáncer de páncreas podría aumentar debido a factores alimentarios que crean picos de insulina.

En estudios animales, se ha puesto de manifiesto que una dieta con falta de magnesio causa un deterioro de la secreción y la acción de la insulina³⁰ y un aumento de las concentraciones de proteína C reactiva.³¹ Asimismo, se ha mostrado que los suplementos de magnesio disminuyen la diabetes de tipo 2³² y la inflamación sistémica.³³ Ciertos estudios humanos han respaldado las observaciones acerca de que los suplementos tienen un efecto beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa, la sensibilidad a la insulina, o ambos^{34, 35} y se ha realizado una asociación inversa entre una ingesta alta de magnesio y el riesgo de diabetes de tipo 2.^{30, 36} Esto sugiere un posible mecanismo indirecto para reducir el riesgo de cáncer de páncreas y, además, queda reflejado en los datos que ofrecemos. Además, hay una relación entre el magnesio y la diabetes de tipo 2 tras ajustar en función de la diabetes tipo 2; descubrimos que las OR del magnesio que se ingiere durante la alimentación no guardaban coherencia y que se asociaban de manera inversa y significativa al riesgo pancreático.

Una segunda hipótesis principal que vincula la ingesta alimentaria con el cáncer de páncreas sugiere que los componentes alimentarios reducen las lesiones y las mutaciones del ADN al reducir la agresión oxidativa y la inflamación. En general, los resultados de los estudios que evalúan el riesgo del cáncer de páncreas y la ingesta de nutrientes de los alimentos son desiguales y escasos. A pesar de que varios estudios de casos y controles han informado acerca de una disminución del riesgo asociada a la ingesta de vitamina C,^{5, 7, 12} hay otros nutrientes como el β -caroteno y los carotenoides totales,³⁷ o una concentración alta de α -tocoferol en suero³⁸, que se han asociado al riesgo de manera inversa solo entre personas que no han fumado nunca, mientras que los carotenoides y el licopeno se han asociado a una disminución del riesgo de cáncer únicamente en hombres.⁶ El presente estudio ofrece resultados coherentes respecto a un efecto protector por parte de los nutrientes obtenidos de las frutas y las verduras, puesto que la ingesta de la mayor parte de nutrientes indica una



reducción del riesgo de presentar un cáncer de páncreas que va en función de la dosis. Además, también se ha puesto de manifiesto una asociación entre varios suplementos nutricionales y una reducción del riesgo de cáncer de páncreas, aunque el tamaño de la muestra y la variabilidad en la ingesta eran muy limitados.

Una posible explicación que sugerimos para estas incoherencias respecto a las asociaciones entre la alimentación y el cáncer de páncreas podría ser que existiera una variabilidad no cuantificada respecto a los genes inflamatorios o los genes del metabolismo antioxidante (p. ej., la superóxido-dismutasa de manganeso mitocondrial (SOD2)). A pesar de que no se repitieron resultados significativos respecto a los genes inflamatorios en otras poblaciones,³⁹ se ha puesto de manifiesto que la variabilidad en los genes de las vías antioxidantes se asocia al riesgo de cáncer de páncreas.⁴⁰ Entre los posibles mecanismos de acción de estos nutrientes están: 1) protección antioxidante contra la lesión del ADN causada por las radicales libres del oxígeno; 2) apoptosis (p. ej., indol-3-carbinol en las verduras crucíferas); 3) potenciar la función inmunitaria (p. ej., carotenoides y vitamina C),⁴¹; 4) potenciar el factor del crecimiento insulínico (p. ej., licopeno); 5) inhibir la proliferación celular (p. ej., carotenoides); y 6) garantizar una metilación del ADN y expresión génica adecuadas.^{6,42}

Los niveles de antioxidantes en suero se han asociado de manera positiva a la ingesta de verduras y frutas,⁴³ mientras que, por su parte, estos alimentos se ha asociado de manera inversa al riesgo de cáncer de páncreas.^{44,45} Los antioxidantes no enzimáticos obtenidos a partir de los alimentos (p. ej., vitamina C y selenio) trabajan conjuntamente con los mecanismos enzimáticos para proporcionar defensa contra la agresión oxidativa.⁴⁶ Entre los principales mecanismos enzimáticos están la superóxido-dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), la glutatión-peroxidasa (GPX) y algunas enzimas y proteínas más.⁴⁷ En condiciones *in vitro* e *in vivo*, la sobreexpresión de SOD2 bloquea el crecimiento celular, pero también puede revertir el fenotipo maligno del cáncer de páncreas.⁴⁸ Este estudio de casos y controles basado en la práctica clínica cuenta con alrededor de un 99% de casos de adenocarcinoma confirmados con anatomopatología o historia clínica, lo cual evita que se clasifique de manera errónea la población de casos. El estudio contaba con un protocolo de reclutamiento con características excepcionales que permitía seleccionar de manera rápida los casos, ya que aumentaba la probabilidad de que los casos autocompletaran los cuestionarios y se autoinscribieran en el estudio en cualquier estadio del cáncer. Queríamos evitar la causalidad inversa, de modo que decidimos excluir a aquellos individuos que informaron acerca de un cambio de régimen alimentario durante los 5 años previos a la entrada al estudio. Hay limitaciones que afectan a los diseños retrospectivos que requieren que los participantes recuerden conductas y acontecimientos pasados. Clasificar y recordar incorrectamente los patrones alimentarios podría contribuir a que las estimaciones del riesgo fueran parciales entre los casos y controles. En estas situaciones, los casos, en comparación con los controles, pueden recordar de manera diferente las conductas pasadas y los patrones de consumo si pasa un tiempo tras el diagnóstico. Sin embargo, en este estudio, se inscribió rápidamente tras el diagnóstico a los casos, y estos completaron el CFA poco después, por lo que es posible que el efecto de tal parcialidad se vea reducido. En los estudios retrospectivos de base poblacional sobre enfermedades que acaban con la vida rápidamente, puede darse parcialidad debido al fallecimiento de los casos idóneos (hay una proporción más alta de pacientes con enfermedad en etapa avanzada), lo cual probablemente dé lugar a una falta de aleatoriedad y respuesta. De aquellos que dieron su consentimiento, devolvieron el CFA el 49,5% de los casos y el 85,2% de los controles. Los grupos excluidos podrían haber tenido un patrón de ingesta alimentaria diferente de los incluidos en el estudio, lo que habría producido un cambio de los resultados que se incluyen en este artículo. No obstante, las proporciones de la distribución de las características clínicas de los que completaron o no el CFA fueron parecidas.¹⁶ Dado el tamaño de la muestra reducido que nos quedó tras las exclusiones, el poder estadístico para detectar las asociaciones es limitado.

Hubo individuos que no respondieron preguntas del CFA, por lo que podría haberse producido parcialidad en los resultados apuntados si los valores de los que no tenemos información



difieren en cuanto al estado de los casos. Sin embargo, descubrimos que la diferencia absoluta en el porcentaje de respuestas de las que no tenemos datos entre los casos y controles cuenta con una media inferior a un 1%. Puesto que no se controló demasiado la variable del hábito tabáquico en nuestro estudio, cabe la posibilidad de que haya un factor de confusión residual, aunque realizamos un análisis de sensibilidad (no se muestra) que proporciona datos en contra de esto.

En síntesis, nuestro estudio sugiere que los nutrientes que se obtienen al seguir una dieta rica en frutas y verduras (y, en menor grado, de los suplementos nutricionales) se asocian a una disminución del riesgo de padecer cáncer de páncreas, y que esta reducción depende de la dosis. A pesar de que este análisis de nutrientes concretos puede ofrecer un posible procedimiento dirigido y nuevas vías de estudio, es importante recordar que los alimentos no se consumen por separado. Aunque se desconoce el mecanismo exacto, nuestros resultados sugieren con bastante claridad que ingerir frutas y verduras y sus correspondientes nutrientes reducirá el riesgo de padecer adenocarcinomas pancreáticos. Es esencial desde un punto de vista de la profilaxis, fomentar una dieta rica en frutas y verduras que contenga un gran número de nutrientes posiblemente beneficiosos.

Material complementario

Consúltese la versión de la web de PubMed Central para acceder al material complementario.

Agradecimientos

R25TCA92049 y Mayo Clinic SPORE in PancreaticCancer(P50 CA102701) financiaron parcialmente esta investigación.

Nos gustaría dar las gracias a los coordinadores del estudio y otro personal de investigación involucrado en esta investigación.

Siglas

OR	<i>odds ratios</i>
IC	intervalo de confianza
CFA	cuestionario de frecuencia alimentaria
NCI	Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos
IGF	factor de crecimiento insulínico
SOD2	superóxido-dismutasa de manganeso mitocondrial
CAT	catalasa
GPX	glutatiónperoxidasa



Referencias

1. Ferlay, J.; Shin, H.; Bray, F.; Forman, D.; Mathers, C.; Parkin, D. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr> [accessed on 18/11/2011]
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; [Accessed March 3, 2012]
3. Chari ST. Detecting early pancreatic cancer: problems and prospects. *Seminars in oncology*. 2007;34:284–94. [PubMed: 17674956]
4. Klapman J, Malafa MP. Early detection of pancreatic cancer: why, who, and how to screen. *Cancer Control*. 2008; 15:280–7. [PubMed: 18813195]
5. Howe GR, Ghadirian P, Bueno de Mesquita HB, Zatonski WA, Baghurst PA, Miller AB, Simard A, Baillargeon J, de Waard F, Przewozniak K, et al. A collaborative case-control study of nutrient intake and pancreatic cancer within the search programme. *International journal of cancer*. 1992;51:365–72.
6. Nkondjock A, Ghadirian P, Johnson KC, Krewski D. Dietary intake of lycopene is associated with reduced pancreatic cancer risk. *The Journal of nutrition*. 2005; 135:592–7. [PubMed: 15735099]
7. Olsen GW, Mandel JS, Gibson RW, Wattenberg LW, Schuman LM. Nutrients and pancreatic cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1991; 2:291–7. [PubMed: 1932541]
8. Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. *International journal of cancer*. 1991;47:1–6.
9. Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Nieto FJ, Hartman TJ, Tangrea JA, Rautalahti M, Sehlub J, Virtamo J, Taylor PR. Pancreatic cancer risk and nutrition-related methyl-group availability indicators in male smokers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999; 91:535–41. [PubMed: 10088624]
10. Foksinski M, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Guz J, Szpila A, Dziaman T, Olinski R. Effects of basal level of antioxidants on oxidative DNA damage in humans. *European journal of nutrition*. 2007; 46:174–80. [PubMed: 17265170]
11. Morales E, Porta M, Vioque J, Lopez T, Mendez MA, Pumarega J, Malats N, Crous-Bou M, Ngo J, Rifa J, Carrato A, Guarner L, et al. Food and nutrient intakes and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Journal of epidemiology and community health*. 2007; 61:641–9. [PubMed: 17568059]
12. Lin Y, Tamakoshi A, Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Ohno Y. Nutritional factors and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study based on direct interview in Japan. *Journal of gastroenterology*. 2005; 40:297–301. [PubMed: 15830290]
13. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *American journal of epidemiology*. 2002; 155:783–92. [PubMed: 11978580]
14. Anderson LN, Cotterchio M, Gallinger S. Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control*. 2009; 20:825–34. [PubMed: 19194662]
15. Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, Hayes RB, Swanson GM, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Fraumeni JF Jr, et al. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90:1710–9. [PubMed: 9827525]
16. Jansen RJ, Robinson DP, Stolzenberg-Solomon RZ, Bamlet WR, de Andrade M, Oberg AL, Hammer TJ, Rabe KG, Anderson KE, Olson JE, Sinha R, Petersen GM. Fruit and vegetable consumption is inversely associated with having pancreatic cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22:1613–25. [PubMed: 21915615]



17. Wang L, Bamlet WR, de Andrade M, Boardman LA, Cunningham JM, Thibodeau SN, Petersen GM. Mitochondrial genetic polymorphisms and pancreatic cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:1455–9. [PubMed: 17627010]
18. Applied Research Program. National Cancer Institute; Nov. 2005 Diet*Calc Analysis Program, Version 1.4.3.
19. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *American journal of epidemiology.* 1986; 124:17–27. [PubMed: 3521261]
20. SAS® software Version [] of the SAS System for Unix Version [] Cary, NC, USA: Copyright © [] SAS Institute Inc.: SAS and all other SAS Institute Inc. product or service names are registered trademarks or trademarks of SAS Institute Inc., Cary, NC, USA.
21. Stattin P, Bjor O, Ferrari P, Lukanova A, Lenner P, Lindahl B, Hallmans G, Kaaks R. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes care.* 2007; 30:561–7. [PubMed: 17327321]
22. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K, Colangelo L, Dyer A. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *Jama.* 2000; 283:2552–8. [PubMed: 10815119]
23. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, Limburg P, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D. Insulin, glucose, insulin resistance, and pancreatic cancer in male smokers. *Jama.* 2005; 294:2872–8. [PubMed: 16352795]
24. McCarty MF. Insulin secretion as a determinant of pancreatic cancer risk. *Medical hypotheses.* 2001; 57:146–50. [PubMed: 11461162]
25. Michaud DS, Wolpin B, Giovannucci E, Liu S, Cochrane B, Manson JE, Pollak MN, Ma J, Fuchs CS. Prediagnostic plasma C-peptide and pancreatic cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16:2101–9. [PubMed: 17905943]
26. Fisher WE, Boros LG, Schirmer WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. *The Journal of surgical research.* 1996; 63:310–3. [PubMed: 8661216]
27. Kazakoff K, Cardesa T, Liu J, Adrian TE, Bagchi D, Bagchi M, Birt DF, Pour PM. Effects of voluntary physical exercise on high-fat diet-promoted pancreatic carcinogenesis in the hamster model. *Nutrition and cancer.* 1996; 26:265–79. [PubMed: 8910909]
28. Zagorsky JL. Health and wealth. The late-20th century obesity epidemic in the U. S. *Economics and human biology.* 2005; 3:296–313. [PubMed: 15941679]
29. Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme.* 2003; 35:694–704. [PubMed: 14710348]
30. Lopez-Ridaura R, Willett WC, Rimm EB, Liu S, Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes care.* 2004; 27:134–40. [PubMed: 14693979]
31. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Relationship between serum magnesium levels and C-reactive protein concentration, in non-diabetic, non-hypertensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26:469–74. [PubMed: 12075573]
32. Balon TW, Gu JL, Tokuyama Y, Jasman AP, Nadler JL. Magnesium supplementation reduces development of diabetes in a rat model of spontaneous NIDDM. *The American journal of physiology.* 1995; 269:E745–52. [PubMed: 7485490]
33. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *The American journal of clinical nutrition.* 2007; 85:1068–74. [PubMed: 17413107]
34. Paolisso G, Scheen A, Cozzolino D, Di Maro G, Varricchio M, D'Onofrio F, Lefebvre PJ. Changes in glucose turnover parameters and improvement of glucose oxidation after 4-week magnesium administration in elderly noninsulin-dependent (type II) diabetic patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 1994; 78:1510–4. [PubMed: 8200955]



35. Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation improves insulin sensitivity and metabolic control in type 2 diabetic subjects: a randomized double-blind controlled trial. *Diabetes care*. 2003; 26:1147–52. [PubMed: 12663588]
36. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Journal of internal medicine*. 2007; 262:208–14. [PubMed: 17645588]
37. Chan JM, Wang F, Holly EA. Vegetable and fruit intake and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco bay area. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14:2093–7. [PubMed: 16172215]
38. Stolzenberg-Solomon RZ, Sheffler-Collins S, Weinstein S, Garabrant DH, Mannisto S, Taylor P, Virtamo J, Albanes D. Vitamin E intake, alpha-tocopherol status, and pancreatic cancer in a cohort of male smokers. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 89:584–91. [PubMed: 19116326]
39. Reid-Lombardo KM, Fridley BL, Bamlet WR, Cunningham JM, Sarr MG, Petersen GM. Inflammation-related gene variants as risk factors for pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 20:1251–4. [PubMed: 21467233]
40. Wheatley-Price P, Asomaning K, Reid A, Zhai R, Su L, Zhou W, Zhu A, Ryan DP, Christiani DC, Liu G. Myeloperoxidase and superoxide dismutase polymorphisms are associated with an increased risk of developing pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*. 2008; 112:1037–42. [PubMed: 18205184]
41. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions. *Annals of nutrition & metabolism*. 2006; 50:85–94. [PubMed: 16373990]
42. McCullough ML, Giovannucci EL. Diet and cancer prevention. *Oncogene*. 2004; 23:6349–64. [PubMed: 15322510]
43. Dauchet L, Peneau S, Bertrais S, Vergnaud AC, Estaquio C, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Favier A, Faure H, Galan P, Hercberg S. Relationships between different types of fruit and vegetable consumption and serum concentrations of antioxidant vitamins. *The British journal of nutrition*. 2008; 100:633–41. [PubMed: 18279554]
44. Nkondjock A, Krewski D, Johnson KC, Ghadirian P. Dietary patterns and risk of pancreatic cancer. *International journal of cancer*. 2005; 114:817–23.
45. Inoue M, Tajima K, Takezaki T, Hamajima N, Hirose K, Ito H, Tominaga S. Epidemiology of pancreatic cancer in Japan: a nested case-control study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC). *International journal of epidemiology*. 2003; 32:257–62. [PubMed: 12714546]
46. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2003; 17:24–38. [PubMed: 12616644]
47. Cullen JJ, Mitros FA, Oberley LW. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003; 26:23–7. [PubMed: 12499913]
48. Ough M, Lewis A, Zhang Y, Hinkhouse MM, Ritchie JM, Oberley LW, Cullen JJ. Inhibition of cell growth by overexpression of manganese superoxide dismutase (MnSOD) in human pancreatic carcinoma. *Free radical research*. 2004; 38:1223–33. [PubMed: 15621700]



Tabla 1

Características de los casos y controles de adenocarcinoma pancreático usados en el análisis (sin cambios recientes en la dieta).

	Casos (n.º = 384)	Controles (n.º = 983)
Sexo		
Mujeres	163 (42,4%)	500 (50,9%)
Hombres	221 (57,6%)	483 (49,1%)
Edad al inscribirse		
Media (DE)	67,0 (10,52)	65,8 (10,86)
Mediana	67,0	67,0
Q1, Q3	60,0, 75,0	59,0, 74,0
Intervalo	(31,0–92,0)	(24,0–94,0)
Diabetes mellitus tipo 2		
Sí	167 (43,5%)	68 (6,9%)
Inicio hace ≥ 3 años	35 (9,1%)	43 (4,4%)
Inicio hace < 3 años	120 (31,3%)	21 (2,1%)
No consta	12 (3,3%)	4 (0,0%)
No	214 (55,7%)	914 (93,0%)
No consta	3 (0,8%)	1 (0,1%)
Raza		
Indios estadounidenses y canadienses /Nativos de Alaska	0 (0%)	4 (0,4%)
Orientales/Estadounidenses de raza oriental	3 (0,8%)	8 (0,8%)
Negros y mulatos/Estadounidenses de raza negra	4 (1%)	1 (0,1%)
Blancos/Caucásicos	373 (97,1%)	966 (98,3%)
Multirracial	4 (1%)	4 (0,4%)
Hábito tabáquico		
Fumadores en el presente	59 (15,4%)	37 (3,8%)
Ex fumadores	163 (42,4%)	402 (40,9%)
Dejaron de fumar hace < 10 años	20 (12,3%)	34 (8,5%)
Dejaron de fumar hace ≥ 10 años	141 (86,5%)	361 (89,8%)
No consta	2 (1,2%)	7 (1,7%)
No fumadores	160 (41,7%)	539 (54,8%)
No consta	2 (0,5%)	5 (0,5%)
IMC habitual^a		
Media (DE)	27,6 (5,31)	26,7 (4,24)
Mediana	26,8	26,3
Q1, Q3	24,0, 30,3	23,7, 29,0
Intervalo	(15,3–53,0)	(14,0–49,0)
Alcohol (bebidas/semana)		
Media (DE)	0,8 (1,46)	0,8 (1,20)
Mediana	0,3	0,3
Q1, Q3	0,1, 1,0	0,1, 1,0
Intervalo	(0,0–11,3)	(0,0–11,3)

Abreviaturas: DE, desviación estándar; Q1, percentil 25º, Q3, percentil 75º; Intervalo (mínimo–máximo)

^aCasos analizados = 379(98,7%) y controles analizados = 954(97,1%).



Tabla 2

Número de casos junto con mediana de ingesta de nutrientes (intervalo) por cada sexo *y odds ratios* con IC de 95% para el riesgo de cáncer de páncreas. Datos generados construyendo quintiles de ingesta en base a los controles de cada sexo.

	Quintil					
	1	2	3	4	5	<i>p</i> de la tendencia *
<u>Magnesio (mg/1000 kcal)</u>						
Casos (H/M)	120 (65/55)	89 (53/36)	59 (27/32)	72 (50/22)	44 (26/18)	<0,0001
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,76 (0,53, 1,08)	0,50 (0,34, 0,73)	0,61 (0,42, 0,89)	0,30 (0,19, 0,46)	
Hombres: mediana (intervalo)	149,6 (46,82–164,82)	178,26 (164,84–189,14)	197,59 (189,21–205,39)	218,39 (205,53–233,97)	254,44 (234,32–430,5)	
Mujeres: mediana (intervalo)	159,75 (64,39–178,02)	188,12 (178,21–197,87)	209 (198,08–221,27)	231,05 (221,39–242,7)	262,66 (242,77–629,09)	
<u>Potasio (mg/1000 kcal)</u>						
Casos (H/M)	103 (59/44)	90 (44/46)	67 (36/31)	74 (50/24)	50 (32/18)	<0,0001
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,91 (0,63, 1,30)	0,63 (0,43, 0,92)	0,65 (0,44, 0,95)	0,36 (0,23, 0,55)	
Hombres: mediana (intervalo)	1428,95 (371,38–1573,24)	1685,2 (1573,85–1782,51)	1874,53 (1783,26–1956,03)	2062,73 (1958,1–2234,83)	2466,87 (2236,52–4401,3)	
Mujeres: mediana (intervalo)	1541,74 (546,56–1694,34)	1804,99 (1699,29–1923,37)	2031,48 (1923,8–2146,08)	2242,12 (2148,12–2390,96)	2589,44 (2395,28–6246,06)	
<u>Selenio (µg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	117 (68/49)	73 (47/26)	69 (42/27)	49 (22/27)	76 (42/34)	0,005
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,66 (0,46, 0,96)	0,60 (0,42, 0,88)	0,45 (0,30, 0,68)	0,65 (0,45, 0,95)	
Hombres: mediana (intervalo)	42,1 (21,01–46,58)	49,55 (46,63–51,72)	54,41 (51,76–57,11)	59,14 (57,11–61,96)	66,45 (62,05–87,9)	
Mujeres: mediana (intervalo)	41,18 (19,58–45,39)	48,04 (45,43–50,32)	52,47 (50,35–54,25)	56,35 (54,31–59,06)	64,14 (59,1–88,66)	
<u>α-caroteno (µg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	115 (65/50)	89 (57/32)	68 (35/33)	56 (32/24)	56 (32/24)	0,0002
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,74 (0,52, 1,05)	0,61 (0,42, 0,89)	0,51 (0,35, 0,76)	0,52 (0,35, 0,77)	
Hombres: mediana (intervalo)	119,57 (14,99–163,08)	199,67 (163,43–244,31)	280,16 (244,37–322,05)	386,08 (322,39–464,26)	591,75 (466,3–1640,25)	
Mujeres: mediana (intervalo)	171,33 (38,98–213,55)	253,38 (213,87–295,96)	358,32 (296,26–415,51)	502,43 (417,64–616,4)	756,7 (616,91–4298,54)	
<u>β-caroteno (µg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	116 (69/47)	96 (62/34)	62 (29/33)	66 (37/29)	44 (24/20)	<0,0001
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,83 (0,59, 1,18)	0,55 (0,38, 0,81)	0,60 (0,41, 0,88)	0,42 (0,28, 0,63)	
Hombres: mediana (intervalo)	633,56 (96,53–786,75)	974,9 (787,43–1130,49)	1272,27 (1131,92–1436,65)	1750,77 (1438,54–2068,35)	2665,65 (2072,85–13001,63)	



	Quintil					
	1	2	3	4	5	p de la tendencia*
Mujeres:mediana (intervalo)	858,26 (325,73–1055,86)	1240,34 (1057,23–1384,12)	1635,69 (1387,77–1817,68)	2108,66 (1818,52–2525,26)	3411,53 (2533,31–11628,02)	
<u>β-criptoxantina(μg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	113 (59/54)	71 (50/21)	67 (37/30)	70 (40/30)	63 (35/28)	0,01
Odds ratio (IC 95%)	1,00 (ref)	0,66 (0,45, 0,96)	0,72 (0,49, 1,05)	0,68 (0,46, 0,99)	0,55 (0,37, 0,82)	
Hombres: mediana (intervalo)	28,33 (4,32–37,57)	46,9 (37,64–60,71)	72,99 (60,75–87,98)	105,73 (88,21–125,78)	152,38 (125,9–462,23)	
Mujeres:mediana (intervalo)	41,17 (4,52–53,94)	66,77 (54,17–78,37)	92,95 (78,92–107,82)	125,14 (108,73–149,71)	185,48 (150,31–501,81)	
<u>Luteno y zeaxantina(μg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	112 (64/48)	95 (57/38)	70 (45/25)	61 (27/34)	46 (28/18)	< 0,0001
Odds ratio (IC 95%)	1,00 (ref)	0,90 (0,63, 1,28)	0,70 (0,48, 1,02)	0,59 (0,40, 0,86)	0,46 (0,31, 0,70)	
Hombres: mediana (intervalo)	536,59 (67,23–656,04)	747,34 (656,17–877,85)	981,68 (880,28–1142,48)	1294,46 (1145,8–1628,47)	2323,18 (1628,52–15073,02)	
Mujeres:mediana (intervalo)	674,23 (229,75–807,03)	914,44 (808,5–1031,48)	1138,82 (1035,63–1285,24)	1482,81 (1286,54–1841,91)	2692,03 (1842,56–15270,64)	
<u>Licopeno(μg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	80 (41/39)	77 (45/32)	84 (54/30)	79 (52/27)	64 (29/35)	0,24
Odds ratio (IC 95%)	1,00 (ref)	1,03 (0,70, 1,51)	1,10 (0,75, 1,62)	1,04 (0,71, 1,54)	0,76 (0,51, 1,13)	
Hombres: mediana (intervalo)	1459,42 (352,79–1806,11)	2152,15 (1806,35–2466,99)	2843,29 (2469,69–3225,06)	3773,27 (3226,49–4764,45)	7021,8 (4774,28–59722,11)	
Mujeres:mediana (intervalo)	1662,35 (603,88–2053,85)	2358,49 (2060,72–2676,34)	3061,57 (2678,27–3389,31)	3825,05 (3393,41–4621,12)	6434,63 (4638,99–36818,75)	
<u>Niacina (mg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	97 (52/45)	96 (56/40)	51 (29/22)	82 (53/29)	58 (31/27)	0,0005
Odds ratio (IC 95%)	1,00 (ref)	0,98 (0,68, 1,41)	0,50 (0,33, 0,75)	0,75 (0,52, 1,09)	0,52 (0,35, 0,77)	
Hombres: mediana (intervalo)	9,78 (3,36–10,66)	11,47 (10,67–12,07)	12,66 (12,09–13,29)	14,17 (13,29–15,35)	16,85 (15,35–37,11)	
Mujeres:mediana (intervalo)	9,97 (6,61–10,88)	11,59 (10,9–12,19)	12,71 (12,19–13,54)	14,36 (13,54–15,39)	16,93 (15,4–40,08)	
<u>Tiamina(mg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	99 (60/39)	76 (43/33)	64 (36/28)	78 (39/39)	67 (43/24)	0,08
Odds ratio (IC 95%)	1,00 (ref)	0,80 (0,55, 1,16)	0,70 (0,48, 1,04)	0,81 (0,55, 1,20)	0,66 (0,44, 0,99)	
Hombres: mediana (intervalo)	0,66 (0,23–0,72)	0,77 (0,72–0,81)	0,84 (0,81–0,88)	0,93 (0,88–0,99)	1,12 (0,99–2,5)	
Mujeres:mediana (intervalo)	0,7 (0,21–0,76)	0,82 (0,76–0,86)	0,89 (0,86–0,93)	0,98 (0,93–1,05)	1,17 (1,05–2,76)	
<u>α-tocoferol total (mg/1000kcal)</u>						
Casos (H/M)	101 (67/34)	83 (46/37)	83 (48/35)	69 (34/35)	48 (26/22)	0,004



	Quintil					
	1	2	3	4	5	<i>p</i> de la tendencia*
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,81 (0,56, 1,18)	0,95 (0,65, 1,37)	0,76 (0,52, 1,11)	0,52 (0,34, 0,79)	
Hombres: mediana (intervalo)	2,78 (0,6–3,08)	3,3 (3,08–3,54)	3,81 (3,54–4,15)	4,48 (4,15–5)	5,9 (5–18,46)	
Mujeres: mediana (intervalo)	3,04 (1,29–3,39)	3,71 (3,41–4,03)	4,42 (4,04–4,83)	5,46 (4,83–6,29)	7,81 (6,3–20,83)	
Actividad de vitamina A total(µg equivalentes de la actividad de retinol/1000kcal)						
Casos (H/M)	108 (61/47)	73 (44/29)	58 (39/19)	83 (38/45)	62 (39/23)	0,03
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,66 (0,45, 0,96)	0,59 (0,40, 0,87)	0,82 (0,57, 1,18)	0,55 (0,37, 0,81)	
Hombres: mediana (intervalo)	247,04 (69,08–289,87)	322,46 (290,56–350,48)	379,04 (351,06–410,39)	441,05 (410,77–491,25)	580,14 (491,54–1491,48)	
Mujeres: mediana (intervalo)	261,64 (76,67–318,08)	363,06 (319,02–392,67)	429,54 (392,93–453,18)	493,64 (453,46–547,76)	623,54 (548,75–1284,03)	
Vitamina B6 (mg/1000 kcal)						
Casos (H/M)	121 (73/48)	67 (40/27)	74 (42/32)	60 (37/23)	62 (29/33)	0,0005
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,55 (0,38, 0,80)	0,63 (0,44, 0,91)	0,49 (0,33, 0,72)	0,49 (0,33, 0,72)	
Hombres: mediana (intervalo)	0,83 (0,26–0,93)	0,98 (0,93–1,04)	1,1 (1,04–1,18)	1,26 (1,18–1,35)	1,5 (1,35–3,71)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0,86 (0,41–0,99)	1,06 (0,99–1,12)	1,18 (1,12–1,26)	1,34 (1,26–1,42)	1,61 (1,42–3,81)	
Vitamina C (mg/1000 kcal)						
Casos (H/M)	108 (65/43)	84 (54/30)	77 (44/33)	57 (26/31)	58 (32/26)	0,0001
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,83 (0,57, 1,19)	0,73 (0,50, 1,07)	0,53 (0,36, 0,80)	0,51 (0,34, 0,76)	
Hombres: mediana (intervalo)	32,79 (8,14–42,79)	51,7 (42,84–59,53)	68,09 (59,62–77,09)	86,98 (77,14–99,02)	116,58 (99,18–301,49)	
Mujeres: mediana (intervalo)	40,95 (11,82–52,32)	59,37 (52,36–68,72)	78,29 (69,35–87,49)	100,02 (87,95–114,75)	140,55 (115,07–284,64)	

g = gramos; kcal = kilocalorias; mg = miligramos; µg = microgramos

* Usando un modelo logístico ajustado en función de la energía, el hábito tabáquico, el IMC, la edad, el sexo y el consumo de bebidas alcohólicas a la semana.



Tabla 3

Número de casos junto con mediana de ingesta de suplementos (intervalo) por cada sexo y *odds ratios* con IC de 95% para el riesgo de cáncer de páncreas. Datos generados según la ingesta o no ingesta y en base a los controles de cada sexo.

	No ingesta	Ingesta	p tendencia
Suplementos: magnesio (mg/día)			
Casos (H/M)	213 (134/79)	171 (87/84)	0,08
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,80 (0,63–1,02)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	100,00 (1,64–100,00)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	100,00 (1,64–100,00)	
Suplementos: selenio (µg/día)			
Casos (H/M)	373 (215/158)	11 (6/5)	0,14
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,60 (0,31–1,19)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	42,86 (0,00–42,86)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	42,86 (0,00–42,86)	
Suplementos: β-caroteno(µg/día)			
Casos (H/M)	175 (108/67)	209 (113/96)	0,02
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,75 (0,58–0,96)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	600,00 (8,21–3100,00)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	600,00 (9,86–3100,00)	
Suplementos: niacina (mg/día)			
Casos (H/M)	169 (106/63)	215 (115/100)	0,03
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,76 (0,59–0,98)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	20,00 (0,33–84,29)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	20,00 (0,33–84,29)	
Suplementos: tiamina (mg/día)			
Casos (H/M)	171 (106/65)	213 (115/98)	0,04
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,77 (0,60–0,98)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	1,50 (0,02–7,93)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	1,50 (0,02–7,93)	
Suplementos: vitamin A (µg/día)			
Casos (H/M)	171 (105/66)	213 (116/97)	0,04
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,79 (0,62–1,01)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	1500,00 (24,64–9000,00)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	1500,00 (24,64–9000,00)	
Suplementos: vitamina B6 (mg/día)			
Casos (H/M)	167 (104/63)	217 (117/100)	0,05
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,78 (0,61–1,00)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	2,00 (0,03–66,29)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	2,00 (0,03–66,29)	
Suplementos: vitamin C (mg/día)			



ASOCIACIÓN
*oncología
integrativa*

	No ingesta	Ingesta	p tendencia
Casos (H/M)	135 (86/49)	249 (135/114)	0,05
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00 (ref)	0,77 (0,59–1,00)	
Hombres: mediana (intervalo)	0	60,00 (0,99–2102,86)	
Mujeres: mediana (intervalo)	0	60,00 (0,99–2085,71)	

mg = miligramos; µg = microgramos

* Usando un modelo logístico ajustado en función de la energía, el hábito tabáquico, el IMC, la edad, el sexo y el consumo de bebidas alcohólicas a la semana.