

Pancreatitis crónica

ETIOLOGÍA

APLICACIONES DE LA USE *pág. 257*

COMPLIC. VASCULARES *pág. 261*

TRAT. DEL DOLOR *pág. 268*

ANTONI FARRÉ-VILADRICH

Servei de Patologia Digestiva.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Etiología y clínica de la pancreatitis crónica

Puntos clave

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad que se caracteriza por inflamación crónica y fibrosis del páncreas, lo que produce un daño irreversible de su estructura y función. La etiopatogenia de la pancreatitis crónica es parcialmente conocida.

El alcohol es la causa más frecuente de PC en los países desarrollados (el 75-80% de los casos), aunque probablemente no actúa como factor aislado, sino en interacción con factores genéticos, ambientales, etc.

Las mutaciones de los genes *PRSS1*, *SPINK1* y *CFTR*, implicados como factores de riesgo en el desarrollo de PC, actuarían mediante un incremento de la posibilidad de presentar episodios recurrentes de pancreatitis aguda.

La pancreatitis autoinmune tiene unas características clínicas, morfológicas e histológicas diferenciadas y responde al tratamiento con esteroides.

El dolor, la pérdida de peso, la malabsorción y la diabetes son las principales manifestaciones clínicas de la PC.

La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación crónica y la fibrosis del páncreas, lo que provoca un daño irreversible de su estructura y función. La etiopatogenia de muchos casos de PC es sólo parcialmente conocida.

Etiología

Los datos actualmente disponibles hacen intuir que el alcohol, así como otras etiologías implicadas en el desarrollo de la PC, actuarían asociadas a otros factores ambientales, genéticos, etc., que en su conjunto serían la causa de la manifestación de la enfermedad en un determinado individuo.

Para fortalecer esta hipótesis, se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación (TIGAR-O)¹ en el que, más que una enumeración de posibles etiologías, se trata de una relación de factores y entidades que, mediante su interacción, serían capaces de favorecer el riesgo de presentar PC (tabla 1).

Factores tóxico-metabólicos

El alcohol es la causa más frecuente de PC en los países desarrollados (el 75-80% de los casos)²; sin embargo, sólo el 10-20% de los pacientes alcohólicos desarrolla pancreatitis aguda o crónica³. Mientras que el riesgo de presentar PC aumenta en función de la cantidad de alcohol consumido, no hay un dintel aparente de toxicidad⁴ y, junto a una posible susceptibilidad racial⁵, el curso clínico de la PC alcohólica sufre una marcada variabilidad en diferentes individuos⁶. Estas observaciones demuestran una gran heterogeneidad en la susceptibilidad para experimentar PC y apoyan la hipótesis de que el alcohol actúa como un cofactor. Los otros cofactores podrían ser ambientales y/o genéticos. De hecho, se ha hallado un incremento de la prevalencia de mutaciones genéticas conocidas como causan-

tes de la PC en series de pacientes diagnosticados de pancreatitis alcohólica^{7,8}, aunque no todos los autores han sido capaces de confirmar estos hallazgos⁹.

Tabla 1. Etiología y factores de riesgo de la pancreatitis crónica. Sistema (TIGAR-O)

Factores tóxico-metabólicos

- Alcohol
- Tabaco
- Hipercalcemia (hiperparatiroidismo)
- Insuficiencia renal crónica

PC idiopática

- Inicio temprano
- Inicio tardío

Factores genéticos

- Pancreatitis hereditaria (*PRSS1*)
- Mutaciones del gen *SPINK1*
- Mutaciones del gen *CFTR*

Autoinmunidad

- PC autoinmune aislada
- PC autoinmune asociada a otros síndromes (Sjögren, colangitis esclerosante primaria, Ell, etc.)

Pancreatitis aguda grave y recurrente

- Pancreatitis posnecrótica
- Pancreatitis aguda recurrente

PC obstructiva

- Tumores
- Traumatismos
- Secuela de pancreatitis aguda
- Disfunción del esfínter de Oddi
- Páncreas *divisum*

PC: pancreatitis crónica; Ell: enfermedad inflamatoria intestinal.

Adaptado de Etemad et al¹.

© 2001. Autorizado por la American Gastroenterological Association.

Lectura rápida



La pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad que se caracteriza por inflamación crónica y fibrosis del páncreas, lo que provoca un daño irreversible a su estructura y función.

Se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación etiológica (TIGAR-O) que consiste en una relación de factores y alteraciones que, mediante su interacción, serían capaces de favorecer el riesgo de presentar PC.

El alcohol, la causa más frecuente de PC en los países desarrollados, actuaría como un cofactor, junto a factores ambientales y/o genéticos.

Otros factores tóxico-metabólicos incluyen el tabaco, la hipercalcemia y la insuficiencia renal crónica.

La PC idiopática representa entre el 10 y el 30% de pacientes con PC sin un factor causante identificado. Se han descrito formas idiopáticas de inicio temprano y de inicio tardío.

Las mutaciones del gen *PRSS1*, que codifica el gen del tripsinógeno catiónico, causan la PC hereditaria.

Las mutaciones del gen *SPINK1*, que codifica el inhibidor de la tripsina, más que un factor causante de PC, sería un factor que modificaría la susceptibilidad de presentar PC.

Las mutaciones del gen *CFTR*, que causa fibrosis quística, se han observado en pacientes con PC alcohólica e idiopática.



El tabaco está asociado a un incremento del riesgo de presentar PC, independiente del consumo de alcohol¹⁰.

La hipercalcemia puede provocar pancreatitis mediante la activación del tripsinógeno. La persistencia o recidiva de la hipercalcemia puede conducir a una PC^{11,12}. La asociación entre hiperparatiroidismo y PC es una etiología actualmente aceptada. Por su parte, la insuficiencia renal crónica está asociada a un aumento de la prevalencia de pancreatitis aguda y crónica^{13,14}.

Pancreatitis crónica idiopática

A medida que se identifican nuevos factores genéticos, ambientales, inmunológicos, etc., el número de pacientes incluido en este apartado va disminuyendo paulatinamente. Sin embargo, entre el 10-30% de pacientes con PC no tiene un factor identificado. La PC idiopática se ha clasificado como de inicio temprano o tardío¹⁵. La forma de inicio temprano suele presentarse en las primeras 2 décadas de la vida y cursa con un intenso dolor abdominal. La forma de inicio tardío aparece en la cuarta o quinta década de la vida con escaso dolor y, a diferencia de la de inicio temprano, presenta una mayor frecuencia de insuficiencia endocrina y exocrina y calcificaciones. Podrían estar implicadas diversas mutaciones genéticas.

Factores genéticos

La existencia de una susceptibilidad genética para experimentar pancreatitis se confirmó con el descubrimiento de mutaciones en el gen *PRSS1* que codifica el tripsinógeno catiónico y que se presenta en familias con pancreatitis hereditaria¹⁶. Estas mutaciones facilitan una prematura activación del tripsinógeno y eliminan la posibilidad de autodestrucción de la tripsina autoactivada en el interior de la célula acinar pancreática. La persistencia de la tripsina activada desencadena pancreatitis aguda, cuyos episodios repetidos conducen a una PC. No se ha logrado demostrar la implicación de estas mutaciones en la PC alcohólica¹⁷ y, por otra parte, tienen una muy baja incidencia en la PC idiopática^{18,19}.

El gen *SPINK1* codifica una proteína —el inhibidor de la tripsina— que participa en los mecanismos de defensa frente a la activación prematura del tripsinógeno en el interior de la célula acinar pancreática. Las mutaciones en este gen podrían contribuir al desarrollo de pancreatitis. Sin embargo, su asociación con la PC es débil, dado que < 1% de los portadores la desarrollan²⁰. La presencia de mutaciones del gen *SPINK1* en la PC alcohólica es relativamente poco frecuente¹⁷. Por otra parte, su participación en la PC idiopática precisa que

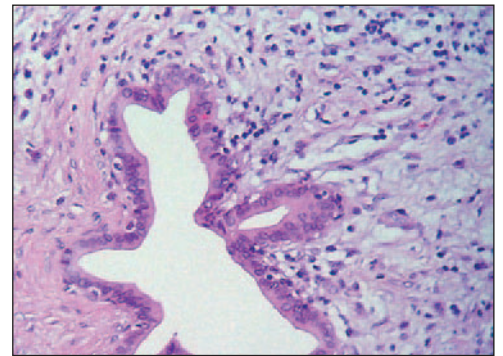


Figura 1. Imagen histológica representativa de pancreatitis autoinmune. Conducto pancreático rodeado de infiltrado linfoplasmocitario y depósitos de colágeno.

se defina, pero parece que, más que un factor causante, sería un factor que modificaría la susceptibilidad a experimentar la^{21,22}.

Las mutaciones del gen *CFTR* son las causantes del desarrollo de la fibrosis quística, enfermedad hereditaria autosómica recesiva, en la que el páncreas es uno de los principales órganos afectados. Las mutaciones del gen *CFTR* se han observado en pacientes con PC idiopática y alcohólica, lo que sugeriría su participación en estas entidades²³⁻²⁵. No puede descartarse que el desarrollo de la PC ocurra como resultado de una interacción de mutaciones *CFTR* con las de otros genes (por ejemplo, *SPINK1*).

Autoinmunidad

La PC autoinmune tiene unas características clínicas, morfológicas e histológicas diferenciadas y responde al tratamiento con esteroides²⁶ (fig. 1). Aunque es una entidad rara, posiblemente constituye una importante proporción de los pacientes catalogados con PC idiopática²⁷. Puede aparecer de forma aislada o asociada a otras enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, la colangitis esclerosante primaria o la enfermedad inflamatoria intestinal²⁸⁻³⁰. La presencia de autoanticuerpos (ANA, antilactoferrina, antianhidrasa carbónica II, etc.)³¹ y un incremento de la γ -globulina, en concreto de la fracción IgG4^{32,33}, son hallazgos que unidos a las lesiones histopatológicas en forma de infiltrado linfoplasmocitario de localización periductal con presencia de linfocitos T, CD4⁺ y CD8⁺^{31,34}, hacen de ella una entidad característica.

Pancreatitis aguda grave y recurrente

Diferentes estudios clínicos³⁵, anatomopatológicos³⁶ y la evolución de los pacientes con pancreatitis hereditaria¹⁶ han confirmado la posibilidad de que episodios de pancreatitis aguda grave y recurrente tengan como resulta-

do el establecimiento de una PC. Sin embargo, este apartado no está exento de cierta controversia, dado que, por ejemplo, los pacientes con pancreatitis recurrente debido a litiasis biliar o a hipertrigliceridemia raramente desarrollan PC.

PC obstructiva

La obstrucción del conducto pancreático por tumores, traumatismos, secuelas de pancreatitis aguda grave, disfunción del esfínter de Oddi o por la presencia de páncreas *divisum* puede provocar atrofia del tejido acinar y fibrosis que sustituye al parénquima pancreático³⁷. Estas lesiones, distintas a las halladas en la PC alcohólica, pueden ser total o parcialmente reversibles con un tratamiento temprano³⁸.

Clínica

La PC es un proceso inflamatorio crónico con destrucción del parénquima exocrino y endocrino, que se sustituye por tejido fibroso. Estas lesiones condicionan las manifestaciones clínicas de la enfermedad (tabla 2).

Dolor

Es el síntoma de presentación en la mayoría de pacientes con PC. Suele localizarse en el

epigastrio, es sordo, continuo e irradia preferentemente al dorso. Puede mejorar parcialmente en posición sentada con flexión del tronco hacia delante y, también, en decúbito lateral con las piernas flexionadas. Puede agravarse de forma inmediata tras una comida y tras ingerir alcohol.

El dolor puede variar según el tipo de PC¹⁵. Aparece en el 75% de pacientes con PC alcohólica, en casi todos los pacientes con PC idiopática de inicio temprano y en el 50% de pacientes de inicio tardío, en los que el dolor suele ser menos intenso. En un estudio de Ammann y Muellhaupt³⁹, alrededor del 45% de pacientes con PC alcohólica presentaba períodos de dolor cortos separados por intervalos indolores durante meses e incluso años. El otro 55% presentaba episodios de dolor constante. Todos los pacientes de este último grupo requirieron intervención quirúrgica, al haber desarrollado la mayoría de ellos complicaciones, como la formación de pseudoquistes o de colestasis susceptible de tratamiento quirúrgico. En el curso de la PC, el dolor puede permanecer, disminuir o desaparecer completamente. Se ha observado que el dolor puede llegar a desaparecer coincidiendo con la aparición de calcificaciones, esteatorrea y diabetes, lo que suele ocurrir entre 5 y 18 años tras el inicio de la enfermedad⁴⁰. Sin embargo, no todos los estudios coinciden en la secuencia de estos episodios¹⁵.

Pérdida de peso

Aunque la malabsorción y la diabetes pueden influir en la pérdida de peso, la causa más importante es la disminución de la toma de alimentos a causa del temor de que se agrave el dolor abdominal. Son frecuentes, además, las náuseas, los vómitos y la anorexia.

Malabsorción

La reserva funcional del páncreas es considerable y no aparece malabsorción hasta que la secreción enzimática llega a reducirse por debajo del 10% de la normalidad, por lo tanto, la presencia de diarrea y esteatorrea suele aparecer en fases avanzadas de la enfermedad⁴¹ (tabla 3). La malabsorción de proteínas y de hidratos de carbono es menos aparente que la de grasas y su aparición es más tardía, debido a la presencia de mecanismos compensadores.

Diabetes

Aunque la intolerancia a la glucosa es frecuente en estadios tempranos de la PC, la diabetes clínica aparece en períodos relativamente tardíos de la enfermedad. En un estudio de 500 pacientes con PC, de los que el 85% fue de etiología alcohólica, el 83% desarrolló diabetes

Lectura rápida



La PC autoinmune tiene unas características clínicas, morfológicas e histológicas diferenciadas y responde al tratamiento con esteroides. La presencia de infiltrado linfoplasmocitario de localización periductal, la detección de autoanticuerpos y un incremento de IgG4 en suero son manifestaciones características.

Aunque episodios de pancreatitis aguda grave recurrente pueden conducir al desarrollo de una PC, esta posibilidad no está exenta de cierta controversia.

La obstrucción del conducto pancreático por tumores, traumatismos, secuelas de pancreatitis aguda grave, disfunción del esfínter de Oddi o la presencia de páncreas *divisum* pueden provocar PC. El tratamiento temprano puede revertir las lesiones.

El dolor es el síntoma de presentación en la mayoría de los pacientes con PC. Suele localizarse en el epigastrio, es sordo, continuo y suele irradiar al dorso. En el curso de la PC, el dolor puede permanecer, disminuir o desaparecer completamente.

La malabsorción aparece cuando la secreción enzimática desciende por debajo del 10% de la normalidad. La malabsorción de proteínas y de hidratos de carbono aparece de forma más tardía que la de grasas, debido a la presencia de mecanismos compensadores.



Tabla 2. Clínica de la pancreatitis crónica

Dolor
Pérdida de peso
Malabsorción
Diabetes
Otros síntomas: ictericia, ascitis, derrame pleural

Tabla 3. Mecanismos que causan la esteatorrea

Déficit en la síntesis y secreción de la lipasa pancreática
Inactivación de la lipasa por el ácido al disminuir la secreción de bicarbonato
Mayor inestabilidad de la lipasa frente a la destrucción proteolítica
Baja efectividad de los sistemas compensadores enzimáticos
Déficit de absorción de lípidos por precipitación de los ácidos biliares en un medio ácido

Bibliografía recomendada

Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.

Se trata de un excelente artículo en el que se analizan las bases diagnósticas y fisiopatológicas de la pancreatitis crónica y se propone una nueva clasificación de los factores de riesgo (TIGAR-Ó) que condicionan el desarrollo de la enfermedad.

Owiang C. Chronic pancreatitis. En: Yamada T, Alpers DH, Kaplowitz N, Laine L, Owiang C, Powell DW, editors. *Textbook of Gastroenterology*. 4th ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 2061-90.

Capítulo dedicado a la pancreatitis crónica en este libro de texto en el que se hace una completa exposición de todos los aspectos relacionados con esta enfermedad, desde los datos epidemiológicos hasta el tratamiento, pasando por la etiología, la clínica, la fisiopatología de los síntomas, el diagnóstico y las complicaciones.

Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastroenterol*. 2005;99:2256-70.

Revisión crítica basada en la evidencia de los mecanismos patogénicos que han sido atribuidos a la pancreatitis crónica, de los nuevos conceptos de la fibrogenia y de las diferentes etiologías que causan la enfermedad.

Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut*. 2004;53:1710-7.

Descripción de los genes que pueden estar implicados en el desarrollo de pancreatitis aguda, especialmente la de etiología desconocida y recurrente y de los genes que, junto a factores ambientales, pueden favorecer al desarrollo de pancreatitis crónica.

en el intervalo de 25 años desde el inicio de la enfermedad⁴². En muchos pacientes, el diagnóstico de PC se establece mucho antes de que se desarrolle hiperglucemia sintomática. Por otra parte, es posible que en pacientes afectados de PC relativamente indolora, esta se manifieste inicialmente a través de una diabetes.

Otras manifestaciones clínicas

Entre estas, destaca la ictericia secundaria a la compresión del páncreas sobre la vía biliar y la ascitis o el derrame pleural debido a ruptura del conducto pancreático o de un pseudoquistes.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Epidemiología

- Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001;120:682-707.
- Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1997;14:215-21.
- Corrao G, Bagardi V, Zamboni A, et al. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*. 1999;94:1551-673.
- Durbec J, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. *Digestion*. 1978;18:337-50.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Grover H, et al. Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:790-4.
- Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;116:1132-40.
- Witt H, Luck W, Becker M, et al. Mutation in the SPINK 1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA*. 2001;285:2716-7.
- Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Mantovani V, et al. Mutations of the CFTR gene in pancreatic disease. *Pancreas*. 2003;27:332-5.
- Teich N, Mossner J, Keim V. Screening for mutations of the cationic trypsinogen gene: are they of relevance in chronic alcoholic pancreatitis? *Gut*. 1999;44:413-6.
- Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1996;12:131-7.
- Carey MV, Fitzgerald O. Hyperparathyroidism associated with chronic pancreatitis in a family. *Gut*. 1968;9:700-3.
- Prinz RA, Aranha GV. The association of primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *Am Surg*. 1985;51:325-9.
- Lerch MM, Riehl J, Mann H, et al. Sonographic changes of the pancreas in chronic renal failure. *Gastrointest Radiol*. 1989;14:311-4.
- Avram MM. High prevalence of pancreatic disease in chronic renal failure. *Nephron*. 1977;18:68-71.
- Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, et al. The different courses of early and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107:1481-7.
- Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. 1996;14:141-5.
- Hanck C, Schneider A, Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17:613-23.
- Pfützer RH, Whitcomb DC. Trypsinogen mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;117:1507-8.
- Chen JM, Ragueneo O, Ferec C, et al. A CGC > CAT gene conversion-like event resulting in the R122H mutation in the cationic trypsinogen gene and its implication in the genotyping of pancreatitis. *J Med Genet*. 2000;37:E36.
- Whitcomb DC. How to think about SPINK and pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1085-8.
- Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK/PS-TI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:615-23.
- Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut*. 2002;50:675-81.
- Sharer N, Schwarz M, Malone G, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:645-52.
- Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1998;339:653-8.
- Casals T, Aparisi L, Martínez-Costa C, et al. Different CFTR mutational spectrum in alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis? *Pancreas*. 2004;28:374-9.
- Okazaki K, Uchida K, Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2001;36:293-302.
- Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1119-27.
- Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1221-4.
- Kulling D, Tresch S, Renner E. Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome: case report and review. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:118-20.
- Huang C, Lichtenstein DR. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002;12:535-59.
- Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology*. 2000;118:573-81.
- Uchida K, Okazaki K, Asada M, et al. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. *Pancreas*. 2003;26:92-4.
- Aparisi L, Farré A, Gómez-Cambrotero L, et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis. Relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2005;54:703-9.
- Kloppel G, Luttges, Lohr M, et al. Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas*. 2003;27:14-9.
- Ammann RW, Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut*. 1994;35:552-6.
- Kloppel G, Maillet B. Pathology of acute and chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1993;8:659-70.
- Suda K, Mogaki M, Oyama T, et al. Histopathologic and immunohistochemical studies on alcoholic pancreatitis and chronic obstructive pancreatitis: special emphasis on ductal obstruction and genesis of pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:271-5.
- Sarles H. Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1986;31 Suppl:91S-107S.
- Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999;116:1132-40.
- Ammann RW, Akovbiantz A, Lagiarder F, et al. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984;86:820-8.
- DiMaggio EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med*. 1973;288:813-5.
- Malka D, Hammel P, Sauvanet A, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000;119:1324-32.