

Función pancreática exocrina en diabetes mellitus. Determinación de elastasa fecal

Carla Mancilla A¹, Carmen Hurtado H^{1a}, Eduardo Tobar A²,
Ivonne Orellana N¹, Pedro Pineda B³, Iván Castillo M^{1b},
Rodrigo Ledezma R^{1b}, Zoltán Berger F¹.

Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase

Background: One of the complications of diabetes mellitus is the development of pancreatic exocrine insufficiency. **Aim:** To study pancreatic exocrine function in diabetics patients. **Material and methods:** Seventy two diabetic patients were included in the protocol, but two were withdrawn because an abdominal CAT scan showed a chronic calcified pancreatitis, previously undiagnosed. Fecal elastase was measured by ELISA and the presence of fat in feces was assessed using the steatocrit. **Results:** Mean age was 60±12 years and 67 (96%) patients had a type 2 diabetes. Fecal elastase was normal (elastase >200 µg/g) in 47 (67%) patients, mildly decreased (100-200 µg/g) in 10 (14%) and severely decreased in 13 (19%). There was a significant association between elastase levels and time of evolution of diabetes ($p=0.049$) and between lower elastase levels and the presence of a positive steatocrit ($p=0.042$). No significant association was found between elastase levels and other chronic complications of diabetes such as retinopathy, nephropathy, neuropathy, microangiopathy or with insulin requirement. **Conclusions:** One third of this group of diabetic patients had decreased levels of fecal elastase, that was associated with the time of evolution of diabetes. Patients with lower levels of elastase have significantly more steatorrhea. Among diabetics it is possible to find a group of patients with non diagnosed chronic pancreatitis (Rev Méd Chile 2006; 134: 407-14).

(Key words: Diabetes mellitus; Pancreatic elastase; Pancreatitis, chronic)

Recibido el 10 noviembre, 2004. Aceptado el 30 de septiembre, 2005.

¹Secciones de Gastroenterología y ³Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Intermedio Médico, Unidad de Paciente Crítico, Hospital Clínico Universidad de Chile y Programa Magister en Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^aQuímico Farmacéutico

^bInterno de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Correspondencia a: Dr. Zoltán Berger F. Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santos Dumont 999. Fono: 9788350. Fax: 9788349.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro país y en todo el mundo, alcanzando aproximadamente 5% de la población¹. Dada la interacción entre el páncreas endocrino y exocrino, una complicación no clásica de la DM es el desarrollo de insuficiencia exocrina. Por otro lado, un porcentaje estimado de 0,5 a 2% de los pacientes diabéticos corresponde a casos secundarios a pancreatitis crónica (PC). Este grupo de diabéticos presenta características clínicas similares a diabéticos insulino dependientes, como muestra una serie de 40 casos comunicada por García et al².

Una de las primeras referencias, respecto a la determinación de la función exocrina del páncreas en diabéticos, fue una experiencia en niños diabéticos insulino dependientes publicada en 1990, que muestra una disminución significativa de los niveles de tripsina y elastasa en suero y de quimotripsina en deposiciones de niños diabéticos comparados con controles³. Posteriormente, otros trabajos han mostrado que aproximadamente 30% de pacientes diabéticos tipo 2 y 50% de diabéticos tipo 1 presenta insuficiencia exocrina, medida por la disminución de los niveles de elastasa-1 fecal y 60% de este grupo de pacientes, presenta esteatorrea clínicamente significativa⁴. Aunque hay resultados discordantes, la experiencia más numerosa sugiere que la presencia de insuficiencia exocrina, se relaciona con el tiempo de evolución de la diabetes y la necesidad de insulina. La relación con el estado nutricional y con la presencia de otras complicaciones crónicas clásicas no es clara⁵.

La elastasa-1 es una enzima proteolítica específica del páncreas, que se encuentra en altas concentraciones en las deposiciones y se mantiene estable en su paso por el intestino. La determinación de elastasa fecal como medida de la función exocrina del páncreas es un test indirecto, no invasivo, que ha mostrado elevada sensibilidad y especificidad para detectar niveles moderados y severos de insuficiencia exocrina⁶.

El objetivo principal de este trabajo fue determinar la función exocrina pancreática en un grupo de pacientes diabéticos, mediante la medición de la elastasa-1 fecal y correlacionar los hallazgos con parámetros como el tiempo de evolución de la diabetes, necesidad de insulina, control metabólico, estado nutricional y presencia de complicaciones crónicas clásicas.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre enero y agosto de 2003 se reclutaron, en forma consecutiva, 72 pacientes diabéticos adultos que asisten a control ambulatorio en el policlínico de diabetes de nuestro hospital. Se solicitó el consentimiento informado para la determinación de elastasa fecal y se registraron en un protocolo datos como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tiempo de evolución de la enfermedad, hemoglobina glicosilada A1c y presencia de complicaciones crónicas, tales como neuropatía periférica, nefropatía, macroangiopatía, retinopatía.

La presencia de retinopatía diabética se definió según los hallazgos del fondo de ojo. La neuropatía periférica por la presencia de síntomas clásicos como parestesias y dolor típico en extremidades inferiores. Los criterios para nefropatía fueron proteinuria patológica o elevación de la creatinina y para macroangiopatía, se consideró la presencia de enfermedad aterosclerótica del territorio carotídeo, coronario o de extremidades inferiores. En todos los pacientes se hizo además medición del esteatocrito⁷. En aquellos que contaban con una ecotomografía abdominal dentro del último año, se registró el aspecto del páncreas.

La determinación de la elastasa-1 en deposiciones se realizó mediante técnica de Elisa (Schebo Biotech, Giessen, Alemania), siendo el valor normal mayor a 200 µg/g de deposición. Valores entre 100-200 representan insuficiencia pancreática exocrina moderada y menores de 100, severa.

Paralelamente, se realizó la determinación de elastasa-1 en un grupo control, constituido por 15 sujetos voluntarios sanos, (sin antecedentes de enfermedad pancreática) y en un grupo de 15 pacientes portadores de PC confirmada.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de enfermedad pancreática conocida, alcoholismo y embarazo.

Se excluyeron también pacientes cuya muestra estaba constituida por deposiciones líquidas, ya que la prueba de elastasa fecal puede dar resultados falsamente bajos en estos casos.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Estadística. En el grupo de pacientes con DM, se utilizó el test de Shapiro-Wilk para definir si las

variables cuantitativas independientes presentan distribución normal, presentando los datos como promedio y desviación estándar para aquellas variables que se distribuyen en forma normal y mediante mediana y percentiles 5-95 en aquellas que no lo hacen.

Se realizó prueba t-Student bilateral para evaluar si existía asociación entre las características basales del grupo de pacientes con DM y los valores de elastasa fecal, así como en la comparación de los valores de elastasa fecal entre el grupo de pacientes diabéticos, el de portadores de pancreatitis crónica y el grupo control.

Para explorar la presencia de asociación entre variables continuas, se usó la correlación de Spearman. El nivel considerado significativo fue $p < 0,05$. El análisis se realizó con el apoyo del programa estadístico Stata 7.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 72 pacientes en el estudio. En dos de ellos (2,8%), se encontraron imágenes categóricas de PC no diagnosticada previamente, por lo que se excluyeron del análisis, quedando finalmente el grupo de estudio constituido por 70 pacientes. La elastasa fecal en estos dos pacientes fue menor de 15 $\mu\text{g/g}$.

Las principales características clínicas se resumen en la Tabla 1. Las variables continuas se expresan en promedio y desviación estándar o mediana y percentil 5-95, según su distribución.

De los 70 pacientes, 67 (96%) fueron diabéticos tipo 2 y tres (4%) tipo 1. Veintisiete pacientes (38,5%) eran insulinoirrequerientes, 34 (48,5%) se controlaban con hipoglicemiantes orales y 9 (12,8%), sólo con régimen.

La concentración promedio de elastasa fecal en el grupo de diabéticos fue de $277,8 \mu\text{g/g} \pm 167,3$, en el grupo control $448,3 \pm 88,8 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,001$) y en el grupo de pacientes con PC de $56 \pm 68 \mu\text{g/g}$ ($p < 0,001$) (Figura 1). Todos los individuos sanos tuvieron elastasa fecal normal, mientras la elastasa fecal fue patológicamente disminuida en todos los enfermos portadores de PC.

La función exocrina medida por la concentración de elastasa fecal fue normal en 47 pacientes (67%), moderadamente disminuida (elastasa 100-200 $\mu\text{g/g}$) en 10 pacientes (14%), y severamente disminuida (elastasa $< 100 \mu\text{g/g}$) en 13 pacientes (19%).

El promedio de elastasa fue significativamente menor en los pacientes con esteatocrito positivo ($p=0,042$), respecto de los pacientes con esteatocrito negativo (Tabla 2). Analizando los casos individuales, la concordancia entre ambos métodos no fue categórica. Se detectó esteatocrito positivo en 5 de 10 casos con insuficiencia exocrina moderada y en 9 de 13 con insuficiencia exocrina severa, es decir, en proporción creciente según la gravedad del compromiso exocrino. Sin embargo, se encontraron 16 casos con esteatocrito positivo entre los 47 pacientes con elastasa normal (Tabla 3).

El 50% (5/10) de los pacientes con insuficiencia exocrina moderada y 61,5% (8/13) de los

Tabla 1. Características clínicas y concentración de elastasa fecal en 70 pacientes diabéticos.

	$\bar{x} \pm ds$	rango
Edad	$60 \pm 12,1$	26-82
Mujeres 32		
Hombres 38		
Elastasa fecal ($\mu\text{g/g}$)	$277,8 \pm 167,3$	15-500
Hb Glicosilada A1c g % (32 pac)	$9,8 \pm 2,7$	5,6-14,6
	mediana	p5-p95
IMC	25,8	18,8-40,5
Tiempo evolución (años)	7,5	1-25,9

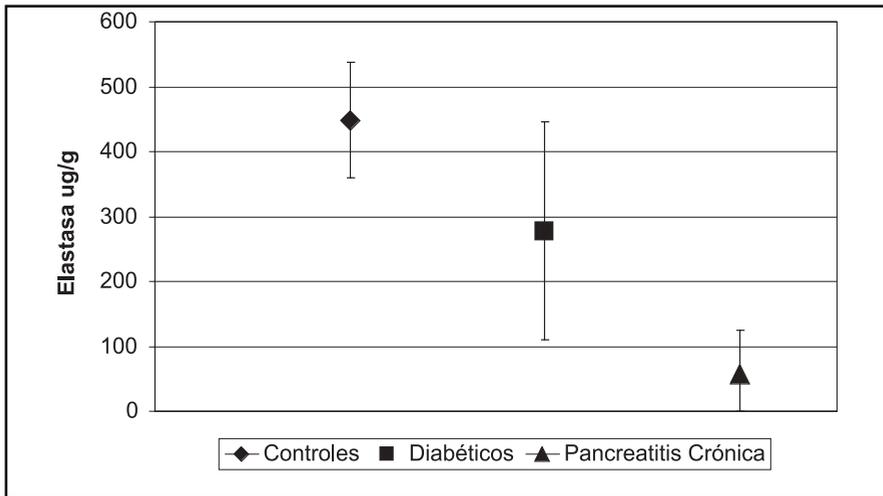


Figura 1. Niveles de elastasa fecal promedio en pacientes diabéticos (n= 70), pacientes con pancreatitis crónica (n= 15) y grupo control (n=15).

Tabla 2. Correlación entre niveles de elastasa fecal, presencia de complicaciones crónicas y esteatocrito en 70 pacientes diabéticos

Variable	n	Elastasa \bar{x} ($\mu\text{g/g}$)	\pm ds	p value
Nefropatía +	15	277,6	140,6	0,99
nefropatía -	55	277,9	175,1	
Macroangiopatía +	24	262,7	167,9	0,58
macroangiopatía -	46	285,7	168,4	
Neuropatía +	16	255,9	158,8	0,55
neuropatía -	54	284,3	170,7	
Retinopatía +	16	253,7	154,3	0,51
retinopatía -	54	285	171,7	
Esteatocrito +	30	232,5	174	0,042*
esteatocrito -	40	314,8	155,4	

*p <0,05.

Tabla 3. Resultado del esteatocrito según niveles de elastasa fecal en 70 pacientes diabéticos

	Elastasa >200 $\mu\text{g/g}$ n	Elastasa 100-200 $\mu\text{g/g}$ n	Elastasa <100 $\mu\text{g/g}$ n
Esteatocrito +	16	5	9
Esteatocrito -	31	5	4
Total	47	10	13

severos presentaba sobrepeso u obesidad según el IMC, mientras que en cada uno de estos grupos, 2 pacientes presentaron desnutrición, definida por IMC <20.

Analizado el grupo de diabéticos, respecto del resultado de la elastasa y su relación con otros parámetros, no encontramos asociación entre el valor de elastasa fecal y el sexo, edad, IMC, nivel de hemoglobina glicosilada A1c, necesidad de insulina, presencia de macroangiopatía, retinopatía, neuropatía periférica o nefropatía (Tabla 2).

Existió una asociación significativa débil entre el nivel de elastasa fecal y el tiempo de evolución de la diabetes ($p=0,049$) (Figura 2).

En 34 de los 70 pacientes diabéticos, tuvimos acceso a una ecotomografía abdominal reciente, que reveló en todos ellos un páncreas de aspecto normal. De éstos, 28 tenían elastasa fecal normal y 5 disminuida en grado moderado. Sólo uno de ellos correspondió a un paciente con severa insuficiencia exocrina.

DISCUSIÓN

Nuestros resultados confirman que aproximadamente un tercio de los pacientes diabéticos presenta un grado moderado o severo de

insuficiencia exocrina. La magnitud del problema, sin embargo, puede ser aun mayor. Es probable que un porcentaje adicional de estos pacientes tenga un grado leve de disminución de la función exocrina, no detectable mediante la determinación de elastasa fecal y que el uso de un test directo revelara una proporción mayor de enfermos con insuficiencia exocrina. Además, en nuestra serie sólo 4% de los pacientes era diabético tipo 1, que es el grupo con mayor riesgo de insuficiencia exocrina.

Elegimos la determinación de la elastasa-1 fecal por tratarse de un test que tiene la ventaja de no ser invasivo y con buen rendimiento. En pacientes con PC avanzada, se han publicado varias experiencias que muestran una sensibilidad entre 81-100% y especificidad de 82-100%, con un menor rendimiento en PC inicial^{6,8,9}.

Experiencias anteriores en diabéticos tipo 1, muestran una disminución de la elastasa que alcanza hasta 57% de ellos. En diabéticos tipo 2, las cifras muestran hasta 36% de insuficiencia exocrina medida por este método, similar a nuestros hallazgos.

En nuestro grupo de enfermos, únicamente el tiempo de evolución de la diabetes se asoció, en forma significativa, a insuficiencia exocrina detectada por la disminución de la elastasa fecal. Sin

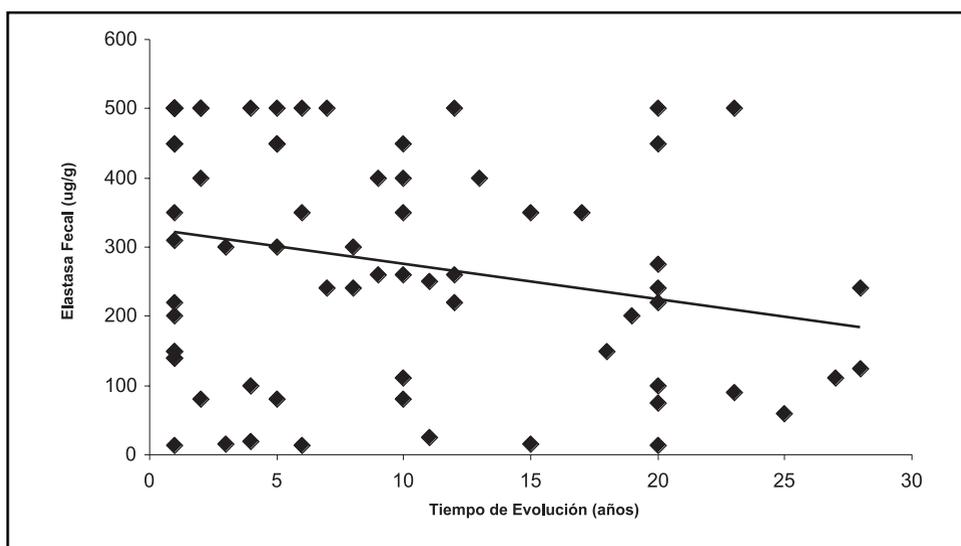


Figura 2. Correlación de Spearman entre el tiempo de evolución de la diabetes y niveles de elastasa fecal (n=70).

embargo, esta asociación es débil, encontrándose valores patológicos de elastasa fecal en diabéticos de reciente diagnóstico y valores normales en pacientes con más de 20 años de evolución.

No encontramos una correlación entre el estado nutricional y los niveles de elastasa. Otros trabajos muestran resultados discordantes en este aspecto. Una serie de más de mil diabéticos muestra que los niveles de elastasa son menores a medida que disminuye el IMC, lo que podría asociar maldigestión con malnutrición⁵. Sin embargo, en otra experiencia con un número menor de pacientes, el sobrepeso fue un factor de riesgo de insuficiencia exocrina¹². Es posible que esto se relacione con el control metabólico de la enfermedad. Aunque en el límite de significación estadística, en nuestros pacientes, los mayores niveles de hemoglobina glicosilada A1c se relacionaron con menores niveles de elastasa ($p=0,06$). Esto se suma a otra publicación en que niveles de HbA1c mayores a 7%, se asociaron con un riesgo relativo de 5,6 veces de presentar insuficiencia exocrina¹³. En este contexto, es explicable que sujetos con sobrepeso, e incluso obesos, presenten insuficiencia exocrina pancreática. Se ha planteado que factores como daño vascular o neuropático podrían participar en la génesis del compromiso exocrino del páncreas en diabetes y, por lo tanto, ha despertado interés la asociación entre las complicaciones clásicas de la diabetes, que traducen daño vascular y neurológico, y la insuficiencia exocrina. Sin embargo, al igual que en otros trabajos, nosotros tampoco encontramos correlación entre ambos fenómenos.

Tampoco la necesidad de insulina, que pudiera reflejar una disfunción endocrina mayor, se asoció en esta experiencia a menores niveles de elastasa^{10,11}.

En un grupo de pacientes diabéticos estudiados con test de van de Kamer, considerado el «gold standard» para determinar la presencia de esteatorrea, se encontró que entre los pacientes con elastasa severamente disminuida, 60% tenía eliminación de grasa >7 g/día, con 12% de pacientes con excreción mayor a 15 g/día⁴. A su vez, en pacientes con esteatorrea secundaria a PC avanzada, se ha encontrado que la mayor parte de ellos presenta osteopenia u osteoporosis¹⁴. Lo mismo puede ocurrir en pacientes con insuficiencia exocrina secundaria a DM. En nuestro grupo,

un porcentaje importante de los pacientes (19%), presentó una elastasa <100 $\mu\text{g/g}$, reflejo de una severa insuficiencia exocrina.

En nuestros pacientes, por razones prácticas, no se realizó el test de van de Kamer. Se investigó el esteatocrito como medida semicuantitativa de la presencia de esteatorrea, encontrando que a medida que disminuye la elastasa fecal, un mayor número de pacientes presentaba un esteatocrito positivo (Tabla 3). Este hallazgo podría ser concordante con el hecho que la esteatorrea es una manifestación tardía de la insuficiencia pancreática exocrina. La presencia de 16 pacientes con esteatocrito positivo en el grupo con elastasa normal, puede deberse a la baja especificidad del método, variaciones en la ingesta de grasa y trastornos de motilidad intestinal, frecuentes en diabéticos, que no interfieren con la medición de elastasa.

Un área de interés y en la que existen escasas publicaciones, es el efecto de la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas en el control metabólico en pacientes diabéticos. En pacientes con PC y diabetes secundaria, los resultados son contradictorios, principalmente por la adherencia variable de los pacientes al tratamiento con enzimas pancreáticas¹⁵⁻¹⁷.

Respecto a la etiología del daño exocrino en DM, se han planteado varias teorías. Entre éstas, la presencia de autoantígenos derivados del páncreas exocrino en diabéticos tipo 1 y la evidencia de destrucción de células β por células T en PC, sugiere la presencia de un fenómeno global de autoinmunidad^{18,19}. Esta hipótesis, sin embargo, sólo explica la alteración exocrina en una parte de los enfermos.

No parece atractiva la idea de que algunos de estos pacientes pueden corresponder a casos de diabetes secundaria a PC. Es conocido que un alto porcentaje de pacientes diabéticos presente alteraciones morfológicas en los estudios por pancreatografía retrógrada, sugerentes de PC²⁰. En nuestra experiencia, encontramos dos de los 72 pacientes (2,8%) con calcificaciones pancreáticas en la tomografía computada, es decir con PC avanzada, que se controlaban por su diabetes, sin conocimiento de la enfermedad pancreática exocrina. Es probable que a nivel nacional haya un subdiagnóstico importante de PC, siendo muchos de estos enfermos controlados en policlínicos de atención primaria o secundaria de diabetes²¹.

En 34 de nuestros pacientes tuvimos acceso a una ecografía abdominal, que fue normal. Sin embargo, la normalidad ecográfica del páncreas no permite descartar PC inicial y no tuvimos información morfológica en los otros 36 pacientes. Esto plantea una línea interesante de futura investigación ya que es probable que existan pacientes diabéticos portadores de PC no diagnosticada, que podrían pesquisar mediante estudios morfológicos más sensibles como tomografía computada, resonancia magnética o endosonografía.

En conclusión, la insuficiencia exocrina se presenta en un porcentaje elevado de los pacientes diabéticos. Dadas sus probables consecuencias, parece razonable incluir estudios de malabsorción, al menos en pacientes con más años de evolución. Queda por definir la importancia del reemplazo con enzimas pancreáticas en el control metabólico de estos enfermos y la prevalencia de pacientes con PC no diagnosticada dentro de este grupo. Nuestros resultados enfatizan la importancia de una estrecha cooperación entre diabetólogos y gastroenterólogos.

REFERENCIAS

1. BAECHLER R, MUJICA V, AQUEVEQUE X, RAMOS L, SOTO A. [Prevalence of diabetes mellitus in the Seventh Region of Chile]. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 1257-64.
2. GARCÍA H, TAPIA JC. [Post-pancreatitis diabetes: clinical experience in 40 cases]. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 1163-8.
3. LORINI R, CORTONA L, SCOTTA MS, MELZI D'ERIL GV, SEVERI F. Exocrine pancreatic function in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 8: 263-7.
4. HARDT PD, HAUENSCHILD A, JAEGER C, TEICHMANN J, BRETZEL RG, KLOER HU. High prevalence of steatorrhea in 101 diabetic patients likely to suffer from exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations: a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1688-92.
5. HARDT PD, HAUENSCHILD A, NALOP J, MARZEION AM, JAEGER C, TEICHMANN J ET AL. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1021 diabetic patients. *Pancreatol* 2003; 3: 395-402.
6. LOSER C, MOLLGAARD A, FOLSH UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996; 39: 580-6.
7. PHUAPRADIT P, NARANG A, MENDOCA P, HARRIS DA, BAUM JD. The esteatocrit: a simple method for estimating stool fat content in newborn infants. *Arch Dis Child* 1981; 56: 725-7.
8. MARTÍNEZ J, LAVEDA R, TRIGO C, FRASQUET J, PALAZÓN JM, PÉREZ-MATEO M. Determinación de la elastasa-1 fecal en el diagnóstico de la pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 377-82.
9. KIM KH, LEE HS, KIM CD, CHUN HJ, SONG CW, UM SH. Evaluation of pancreatic exocrine function using pure pancreatic juice in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 51-4.
10. HARDT PD, KRAUSS A, BRETZ L, PORSCH-OZCUREMEZ M, SCHNELL-KRETSCHMER H, MASE E ET AL. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2000; 37: 105-10.
11. ICKS A, HAASSTERT B, GIANI G, RATHMANN W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Gastroenterol* 2001; 39: 823-30.
12. NUNES AC, PONTES JM, ROSA A, GOMES L, CARVALHEIRO M, FREITAS D. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2672-5.
13. RATHMANN W, HAASSTERT B, ICKS A, GIANI G, HENNINGS S, MITCHELL J. Low fecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1056-61.
14. MORÁN CE, SOSA EG, MARTÍNEZ SM, GELDERN P, MESSINA D, RUSSO A ET AL. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 867-71.
15. GLASBRENNER B, MALFERTHEINER P, KERNER W, SCHERBAUM WA, DITSCHUNEIT H. Effect of pancreatin on diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol* 1990; 28: 275-9.

16. O'KEEFE SJ, CARIEM AK, LEVY M. The exacerbation of pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 319-23.
17. MOHAN V, POONGOTHAI S, PITCHUMONI CS. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1998; 24: 19-22.
18. PANICOT L, MAS E, THIVOLET C, LOMBARDO D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 2316-23.
19. TANAKA S, KOBAYASHI T, NAKANISHI K, OKUBO M, MURASE T, HASHIMOTO M ET AL. Evidence of primary beta-cell destruction and T-cells and beta-cell differentiation from pancreatic ductal cells in diabetes associated with active autoimmune chronic pancreatitis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1661-7.
20. NAKANISHI K, KOBAYASHI T, MIYASHITA H, OKUBO M, SUGIMOTO T, MURASE T ET AL. Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 762-6.
21. MANCILLA C, PLANZER M, BERGER Z. Pancreatitis Crónica: ¿Enfermedad rara o subdiagnosticada? *Rev Hosp Clínico U. de Chile* 2002; 13: 58-68.