

Elina Jokinen ja Urpo Kinnunen

Haiman eksokriininen vajaatoiminta

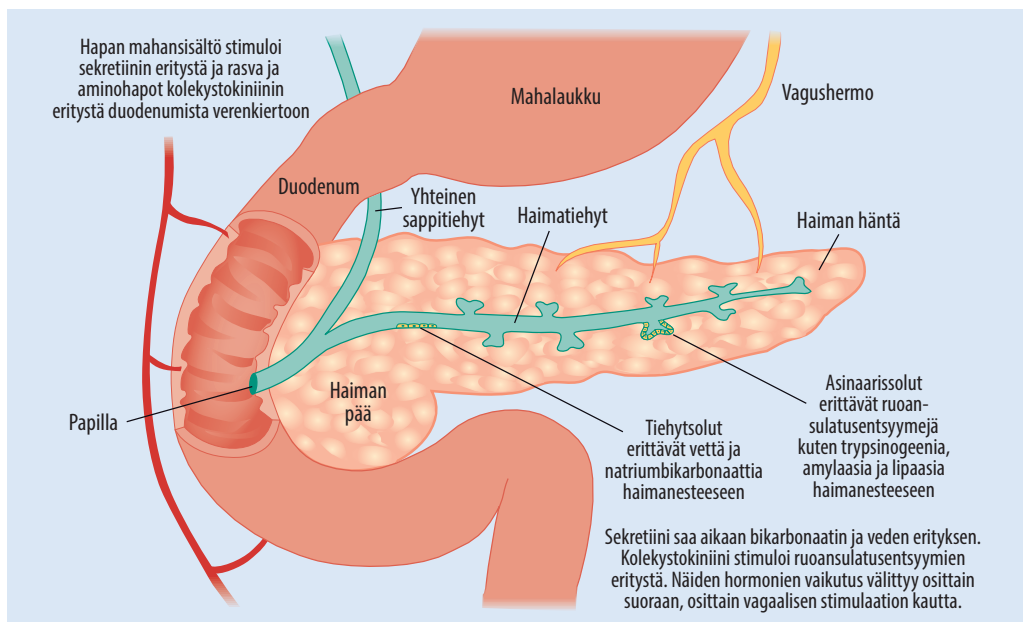
Haiman eksokriininen vajaatoiminnan keskeiset oireet ovat rasvaripuli ja laihtuminen. Hoitamattomana se heikentää elämänlaatua ja voi johtaa vaikeaan aliravitsemustilaan. Taustalla on usein pitkäaikainen haimatulehdus, haiman kasvain tai haimaleikkauksen jälkitila, mutta haiman eksokriininen vajaatoiminta voi liittyä myös useisiin muihin sairauksiin. Diagnosointiin käytetään ulosteen elastaasimääritystä, jonka tulos tulee suhteuttaa haimasairauteen. Lisäksi tarvitaan usein haiman kuvantamista. Hoidon kulmakivi on runsasenergiainen ja proteiiniipitoinen ruoka yhdistettynä haimaentsyymikorvaushoitoon.

Haiman eksokriinisella vajaatoiminnalla tarkoitetaan riittämätöntä haimaentsyymien vaikutusta, joka johtuu joko entsyymien riittämättömästä tuotannosta, häiriöistä niiden toiminnassa tai niiden liian nopeasta pilkkoutumisesta. Haiman eksokriininen vajaatoiminta on todennäköisesti alidiagnosoitu ja alihoidettu sairaus, joka voi merkittävästi heikentää potilaan elämänlaatua (1). Sen mahdollisuus on syytä muistaa erotusdiagnostisena

vaihtoehtona selviteltäessä pitkittyneitä vatsavaivoja ja tahatonta laihtumista. Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan hoito parantaa haimasyövän ennustetta (2,3).

Syyt

Normaalisti haima erittää noin 1,5 litraa ruoansulatusentsyymejä, elektrolyyttejä ja bikarbonaattia sisältävää haimanestettä vuorokaudessa.



KUVA 1. Haiman rakenne. Eksokriininen toiminta ja sen säätely pääpiirteittäin.

TAULUKKO 1. Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan syitä.

Pitkäaikainen haimatulehdus
Akuutti nekrotisoiva haimatulehdus
Haiman kasvain
Haimaleikkauksen jälkitila
Mahalaukkaa tai ohutsuolta tyypistävän leikkauksen jälkitila
Kystinen fibroosi
Diabetes
Zollinger–Ellisonin oireyhtymä
HIV
Hoitamaton keliakia
Giardiaasi
Haiman, mahalaukun tai läheisten elimien sädehoito
Shwachmanin oireyhtymä
Hemokromatoosi

Eritys lisääntyy ruokailun yhteydessä, ja sitä säätelevät muun muassa suolikanavasta erittyvä sekretiini ja kolekystokiniini sekä vagaalisen hermoston aktivaatio (KUVA 1). Vaikka haima tuottaa useita entsyymejä, liittyvät haiman eksokriinisen vajaatoiminnan oireet erityisesti rasvoja pilkkovan lipaasientsyymien puutteeseen.

Haiman eksokriininen vajaatoiminta luokitellaan primaariseksi, kun se johtuu haimaentsyymien tuotantohäiriöstä joko haiman pankyymisairausten tai eritysstimulaation puuttuessa. Sekundaarisella haiman eksokriinisella vajaatoiminnalla tarkoitetaan tilannetta, jossa haimaentsyymejä erittyy normaalisti, mutta ne eivät pääse vaikuttamaan joko haimatiehyen tukoksen, entsyymien puutteellisen aktivaation tai nopean pilkkoutumisen vuoksi (4).

Tavallisin haiman vajaatoiminnan syy on haiman pitkäaikainen ja etenevä tulehdus. Tulehdus voi kestää vuosia ennen kuin eksokriinisen vajaatoiminnan oireita on havaittavissa, eikä kaikille kroonista haimatulehduksista sairastaville kehity eksokriinisen vajaatoiminnan oireita. Kroonisen haimatulehduksen syy on usein alkoholin liikakäyttö. Myös tupakointi lisää riskiä, ja sen vaikutus alkoholin kanssa on synergistinen. Haimatulehdukselle altistavia geenimutaatioita tunnetaan myös useita (5).

Harvinaisempia kroonisen haimatulehduksen syitä ovat hyperkalsemia hyperparatyreoosin yhteydessä, hypertriglyseridemia ja autoimmuunihaimatulehdus. Suomalaistutkimuksen mukaan kroonisen haimatulehduksen etiologia jää avoimeksi 21 %:ssa tapauksista ja 57 %:lta potilaista löytyy useita altistavia tekijöitä (1). Yksittäinen akuutti, nekrotisoiva haimatulehdus voi myös johtaa toimivan haimakudoksen merkittävään vähenemiseen (TAULUKKO 1) (6).

Haimatiehyen tukkeutuminen haiman pään kasvaimen tai tiehytstriktuurin seurauksena estää haiman tuottamien entsyymien pääsyn suoleen. Tiehyen tukkeutuminen johtaa myös haiman asteittaiseen atrofoitumiseen ja sidekudoksen lisääntymiseen (7). Atrofisessa haimassa entsyymien tuotanto heikkenee.

Haimaleikkauksen jälkeen vajaatoiminnan vaikeus riippuu jäljelle jääneen haimakudoksen määrästä, leikkauksen yhteydessä tehdyn maha-suolikanavan typistyksen laajuudesta ja haimaa stimuloivan hermoston vaurioitumisesta. Pankreatoduodenektomian jälkeen haiman eksokriininen vajaatoiminta kehittyy jopa 98 %:lle potilaista (8). Mahalaukun tai pohjukais-suolen tyypistävä leikkaus, mahalaukun ohitusleikkaus sekä pohjukais-suolen sairaudet heikentävät haimaentsyymien eritystä sekretiini- ja kolekystokiniinistimulaation vähentymisen kautta (9).

Jopa 25–74 %:lla tyypin 1 ja 28–54 %:lla tyypin 2 diabetespotilaista on tutkimuksissa todettu haiman eksokriininen vajaatoiminta. Pitkä sairauten kesto, huono hoitotasapaino ja suuri insuliinin tarve liittyvät suurentuneeseen eksokriinisen vajaatoiminnan riskiin (10). Myös haiman, mahalaukun tai läheisten elimien sädehoito voi vaurioittaa haiman eksokriinista toimintaa (11). HIV-infektion ja hemokromatoosin yhteydessä esiintyy haiman eksokriinista vajaatoimintaa (12).

Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan harvinaisena mekanismina saattaa olla Zollinger–Ellisonin oireyhtymään liittyvä runsas happokuormitus, joka voi estää haimaentsyymien aktivoitumista pohjukais-suolella. Lapsilla yleisimmät haiman vajaatoiminnan syyt ovat kystinen fibroosi ja Shwachmanin oireyhtymä (12).

Oireet

Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan keskeiset oireet ovat laihtuminen, rasvaripuli, ilmavaivat ja vatsan kouristukset. Lievän vajaatoiminnan yhteydessä potilas voi olla oireeton tai hänellä saattaa olla vähäisiä, epäspesifisiä vatsavaivoja. Rasvaripuli ilmaantuu vasta, kun noin 90 % haiman eksokriinisesta toiminnasta on menetetty (13). Tuolloin potilas voi kuvata löysiä, tahmaisia, kelluvia ja öljyisiä ulosteita. Rasvaa voi jopa näkyä kellumassa WC-pöntön vedessä.

Hoitamattomana tila johtaa asteittaiseen ravitsemustilan heikkenemiseen, sarkopeniaan ja kakeksiaan. Haiman eksokriinista vajaatoimintaa sairastavien sydän- ja verisuonitapahtumariski on myös suurentunut (14). Erotusdiagnostiikassa tulee huomioida muut imeytymishäiriöitä aiheuttavat tilat kuten laktoosi-intoleranssi, keliakia, Crohnin tauti, Whipplen tauti ja giardiainfektio.

Diagnostiset tutkimukset

Rasvojen imeytymishäiriön osoittamiseen on useita testejä. Kultastandardina pidetään rasvan mittaamista ulosteesta 72 tunnin keräyksen aikana, mutta löydös ei ole spesifinen haiman eksokriiniselle vajaatoiminnalle, koska testi ei erottele rasvaripulin eri syitä toisistaan. Yli 7 g:n eritystä vuorokaudessa pidetään poikkeavana.

Haiman eksokriinista toimintaa voidaan arvioida endoskooppisella sekretiinikokeella, joka on myös työläs, eivätkä edellä mainitut testit siten ole arkityössä käyttökelpoisia. On olemassa myös hengitystesti, joka mittaa hengitysilman hiilidioksidin avulla C-leimattujen rasvahappojen pilkkoutumista ja imeytymistä (13). Testin etuna on se, että sillä voidaan myös arvioida hoitovastetta (15). Tämä testi ei tietyvästi ole Suomessa saatavilla.

Elastaasientsyymejä on useita alatyyppejä, ja diagnosoinnissa käytetään elastaasi I -entsyymien määrittystä ulosteesta. Elastaasitesti tunnistaa keskivaikean ja vaikean vajaatoiminnan. Elastaasia erittyy haimasta normaalisti, jos ulosteesta mitattu elastaasiarvo on yli 200 µg/g. Harmaana alueena pidetään arvoja 100–200 µg/g.

Testiin liittyy tiettyjä ongelmia. Elastaasiarvon pienuus ei korreloi ulosteen rasvamäärään varsinkaan haimaleikkauksen jälkeen. Testin herkkyys verrattuna ulosteen rasvakertymään 72 tunnin aikana on 98 %, mutta tarkkuus vain 70 %. Herkkyys on kuitenkin huomoinpempi leikatuilla potilailla, joilla rasvaripulia saattaa esiintyä, vaikka elastaasiarvo olisi jopa normaali.

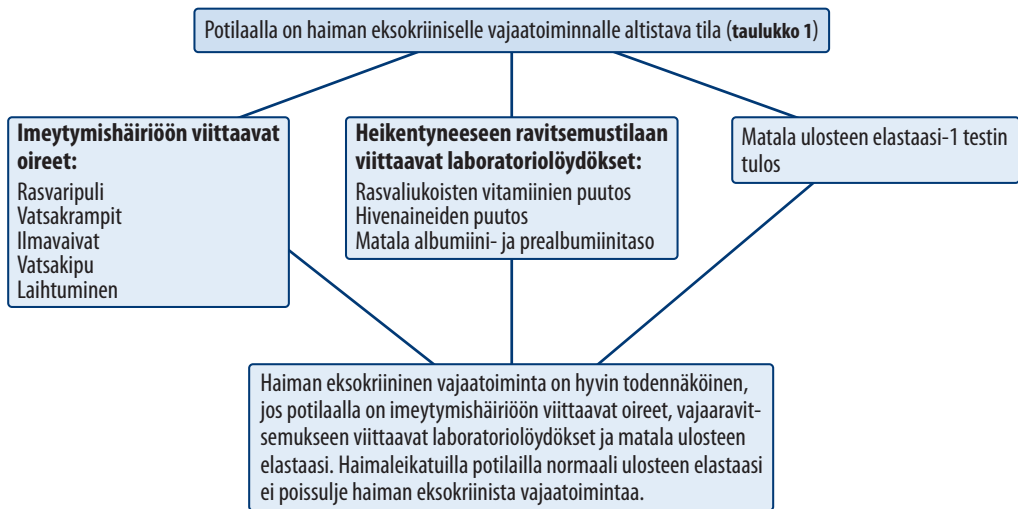
Rasvaripulin kehittymiseen näissä tapauksissa todennäköisesti myötävaikuttavat ruokailun ja haimanesteen erityksen epätahtisuus sekä suolen sisällön happamuus vähentyneen haimanesteen bikarbonaattierityksen vuoksi (16). Ulosteen löysyys myös laimentaa elastaasinäytettä ja voi siten aiheuttaa virheellisesti liian pieniä arvoja. Käytännöksi onkin muodostunut mitata elastaasiarvo kahdella erillisellä näytteenotokerralla. Tulos pitää suhteuttaa potilaan haimasairauteen.

Koska elastaasitesti ei välttämättä tunnista haimaleikkattujen potilaiden eksokriinista vajaatoimintaa, voidaan näissä tapauksissa tehdä hoitokokeilu pankreatiiniivalmisteella ilman elastaasimittausta, mikäli oirekuva viittaa haiman eksokriiniseen vajaatoimintaan. Diagnostiikkaa ohjaava vuokaavio esitetään **KUVASSA 2**.

Jos potilaalla, jolla ei ole ennestään tiedossa olevaa haiman sairautta, todetaan haiman eksokriiniseen vajaatoimintaan viittaavia oireita ja löydöksiä, on taustalla oleva sairaus syytä selvittää. Uutena oireena alkavat tahaton laihtuminen ja rasvaripuli ovat aihe vatsan kuvantamiseen tietokonetomografialla.

Kuvantamalla voidaan todeta mahdolliset haiman kasvaimet tai krooniseen haimatulehdukseen viittaavia löydöksiä, esimerkiksi pää- ja sivutiehyiden laajentumat, haimakudoksen kuituminen sekä kudoksessa tai tiehyessä olevat kalkkiumat. Tutkimuksia voidaan tarvittaessa täydentää magneettikolangiografialla, endoskooppisella haimatiehytkuvauksella tai endoskooppisella kaikukuvauksella.

Mikäli haima osoittautuu kuvantamistutkimuksissa normaaliksi, on syytä palata vielä erotusdiagnostisiin vaihtoehtoihin. Hoitamaton keliakia ja giardiainfektio voivat aiheuttaa haiman eksokriinista vajaatoimintaa muistuttavan oirekuvan, koska ohutsuolen sairauden vuoksi haimaa stimuloivien hormonien erity-



KUVA 2. Diagnosointia ohjaava vuokaavio (14).

heikkenee. Keliakia kannattaa siis epäselvissä tilanteissa sulkea pois tranguktamiinivasta-aineiden määrityksellä ja giardiat ulosteen loisten määrityksellä.

Hoito

Hoidon tavoitteena on ravitsemustilan normalisoituminen ja oireiden lievittyminen. Potilaat sietävät huonosti suuria aterioita, joten potilasta kannattaa neuvoa nauttimaan pieniä aterioita tiheästi, 5–6 kertaa vuorokaudessa. Ruokavaliossa on syytä kiinnittää huomioita riittävään proteiinien ja energiansaantiin. Huonosti sulavia kuituja kannattaa välttää, koska ne heikentävät haimaentsyymivalmisteiden tehoa ja saattavat lisätä ilmavaivoja (17).

Riittävä vitamiinien ja hivenaineiden saanti tulee varmistaa ja harvakseltaan mitata esimerkiksi vuosittaisen seurantakäynnin yhteydessä (TAULUKKO 2) (14). Oireiset puutostilat ovat kuitenkin harvinaisia (TAULUKKO 3) (18). Potilas kannattaa herkästi ohjata ravitsemusterapeutin vastaanotolle varsinkin, jos hänellä on myös diabetes. Ravintolisien käyttö voi auttaa vajaaravitsemuksen korjaamisessa.

Rasvojen saantia ei tarvitse rajoittaa, mutta jos ripulioire jatkuu hankalana, voidaan rasvarajoitusta kokeilla. Jos vajaaravitsemus ei ruokavalio- ja haimaentsyymihoidoista huolimatta

korjaannu, voidaan ravitsemusta yrittää tehostaa keskipitkiketjuisia triglyseridejä (MCT) sisältävällä öljyllä. Näiden rasvahappojen imeytyminen ei ole lipaasiaktiivisuudesta riippuvaista (19).

Haimaentsyymipuutos korvataan jokaisen aterian yhteydessä otettavalla kapselimuotoisella haimaentsyymivalmisteella, pankreatiinilla. Sen sisältämässä seoksessa on sian haimasta saatua lipaasia, proteaasia ja amylaasia. Annokset ovat yksilöllisiä ja riippuvat aterian rasvamäärästä. Tieteellistä näyttöä optimaalisista annoksista ei ole.

Pankreatiinihoito voidaan aloittaa siten, että potilas ohjeistetaan ottamaan pääaterioilla 40 000 yksikköä ja välipaloilla 10 000 yksikköä. Valmiste tulee ottaa aterian yhteydessä, ja isoilla aterioilla mielellään useassa erässä aterioinnin kuluessa. Annokset voidaan seurannan jälkeen kaksinkertaistaa, mikäli oireet eivät väisty ja paino ala lisääntyä.

Leikkauksen jälkeisen ja haimasyöpään liittyvän haiman vajaatoiminnan yhteydessä potilaat yleensä hyötyvät isommasta haimaentsyymiannostuksesta kuin muihin tiloihin liittyvän vajaatoiminnan yhteydessä. Tällöin hoito kannattaa aloittaa siten, että potilas ottaa pääaterioilla 75 000 yksikköä entsyymikorvaushoitoa (12).

Ehdotonta ylärajaa annokselle ei ole, mutta kun sekä valmisteen hinta että suuriin annok-

siin liittyvä fibrotisoivan paksusuolisairauden riski otetaan huomioon, suositellaan pitkäaikaiskäyttöön pienintä annosta, jolla oireet pysyvät kurissa. Eräässä katsausartikkeleissa suositeltiin annoksen ylärajaksi 10 000 yksikköä/kg/vrk (5).

Vastetta seurataan potilaan oirekuvan perusteella – elastaasimittauksista seurantatarcoituksessa ei ole hyötyä. Mikäli oireet eivät lieydy haimaentsyymikorvaushoidolla, kannattaa ensin varmistaa potilaan hoitomyöntyvyys ja annoksen riittävyys. Protonipumpun estäjän yhdistämistä hoitoon voidaan kokeilla, jos vaste jää riittämättömäksi. Normaalisti lipaasi aktivoituu haiman erittämän bikarbonaatin vaikutuksesta, kun pH-arvo suurenee yli 5,5:n, ja haimasairauden yhteydessä myös bikarbonaatin eritysvaikeus voi häiriintyä.

Jos oireet edelleen jatkuvat, tulee diagnoosia tarkastella uudestaan ja sulkea pois muita pitkittyneen ripulin ja laihtumisen syytä. Ohutsuolen bakteerien liikakasvua esiintyy usein samanaikaisesti haiman eksokriinisen vajaatoiminnan yhteydessä, ja oireet ovat hyvin samankaltaisia. Mikäli haimaentsyymihoidon vaste jää riittämättömäksi, kannattaa kokeilla bakteerien liikakasvun hoitoa mikrobilääkekuurilla, joka toimii samalla myös diagnostisena testinä (14).

Haiman eksokriininen vajaatoiminta on harvoin ohimenevä. Näin voi tuki käydä, jos taustasy on korjattavissa, esimerkiksi keliakia tai hoidettavissa oleva haimatiehytauma. Myös tulehdusellisen suolistosairauden pahenemisevaiheeseen voi liittyä ohimenevä haiman eksokriininen vajaatoiminta (12).

Enemmistöllä potilaista tilanne on kuitenkin pysyvä. Potilaalle onkin syytä korostaa sairauden kroonista luonnetta ja sitä, että hyvä hoitotulos edellyttää elinikäistä sitoutumista hoitoon. Haimaentsyymivalmisteet ovat itsehoitovalmisteita, mutta koska lääkkeen tarve on käytännössä aina pitkäaikainen, kannattaa potilaalle hakea erityiskorvattavuus. Jos haiman eksokriinisen vajaatoiminnan taustalla on krooninen haimatulehdus, on suositeltava alkoholin käytön ja tupakoinnin lopetusta. Näiden jatkaminen lisää taudin etenemisen riskiä (20).

Kroonisen haimatulehduksen yhteydessä

TAULUKKO 2. Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan hoidon ja seurannan pääpiirteet.

Ruokavaliohoito	
Isojen aterioiden sijasta 5–6 pientä ateriaa vuorokaudessa	
Rasvarajoitus ei yleensä tarpeen	
Runsasenergiainen ja proteiiniipitoinen ruoka	
Runsasta kuitujen saantia vältetään	
Lisäravinnejuomat ja keskipitkäketjuinen triglyseridi (MCT) –öljy tarvittaessa käyttöön	
Lääkehoito	
Haimaentsyymivalmisteen aloitusannos 40 000 ky aterioidella, 10 000 ky välipaloilla	
Annoksen voi tarvittaessa kaksinkertaistaa	
Protonipumpun estäjän yhdistäminen tarvittaessa	
Vitamiini- ja hivenainevalmiste käyttöön	
Seurannassa huomioitavat asiat	
Painon kehitys	
Lihasmassa	
Proteiini- ja energiatasapainon seuranta albumiini- ja prealbumiinimäärityksin	
Vatsakipujen esiintyminen	
Rasvaripulin esiintyminen	
Vitamiini- ja hivenainepitoisuudet (A-, D-, E-, K- ja B ₁₂ -vitamiinit, sinkki, seleeni, magnesium, rauta, foolihappo)	
Osteoporoosi- ja murtumariskin arviointi	

TAULUKKO 3. Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan yhteydessä esiintyviä vitamiini- ja hivenainepuutoksia sekä niiden kliinisiä ilmentymiä (18).

D-vitamiinin puute	Harventunut luuntiheys, osteoporoosi, osteomalasia
K-vitamiinin puute	Veren hyytymishäiriöt, mustelmatipumus
A-vitamiinin puute	Hämäränäön ja vastustuskyvyn heikentyminen
E-vitamiinin puute	Ataksia, perifeerinen neuropatia
Hypokalsemia	Lihaskouristukset, osteomalasia, osteoporoosi
Hypoalbuminemia	Turvotukset, valkeat täplät kynsissä

vatsakivut voivat olla huomattava ongelma. Yleisesti hyväksyttyä ohjeistoa kroonisen haimatulehduksen aiheuttaman kivun hoitoon ei ole. WHO:n syöpäkivun hoitoon tarkoitettua mallia on usein käytetty (20). Hoito aloitetaan tulehduskipulääkkeillä ja tarvittaessa siirrytään heikkoihin opioideihin. Usein tramadoli- ja kodeiinipohjainen kipulääkitys osoittautuu riit-

Ydinasiat

- ▶ Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan oireet ovat laihtuminen ja rasvaripuli.
- ▶ Hoitamattomana tila voi johtaa vaikeaan aliravitsemukseen ja heikentää merkittävästi elämänlaatua.
- ▶ Tila on alidiagnosoitu, ja käytännössä sen diagnosointi perustuu tyypillisiin oireisiin ja ulosteen elastaasimääritykseen.
- ▶ Taustalla oleva haimasairaus tulee selvittää.
- ▶ Hoidon kulmakivet ovat aterioiden yhteydessä nautittava haimaentsyymivalmiste ja riittävän energiansaannin varmistaminen.
- ▶ Leikkaushoitoa vaativien haiman sairauksien yhteydessä hoito kannattaa aloittaa jo ennen leikkausta.

tämättömäksi. Tällöin pitkäaikaiseen opioidipohjaiseen hoitoon siirtyminen turvaa potilaan kivun hoidon.

Riittämätön kivun hoito voi johtaa siihen, että potilas välttelee syömistä ja laihtuminen jatkuu. Tutkimustieto entsyymikorvaushoidon vaikutuksesta ja hivenainevalmisteista kivun hoidossa on ristiriitaista. Vaikeiden kipuongelmien yhteydessä kannattaa selvittää, onko tilanne helpotettavissa endoskooppisesti tai

ELINA JOKINEN, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

URPO KINNUNEN, LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri
Tampereen yliopistollinen sairaala

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

kirurgisesti sekä konsultoida herkästi kipupoli-klinikkaa (21).

Diabeteksen kehittymisen mahdollisuus täytyy pitää mielessä, ja potilasta on hyvä informoida etukäteen diabeteksen puhkeamiseen viittaavista oireista. Krooniseen haimatulehdukseen liittyy lisääntynyt haimasyövän riski (20).

Mikäli haiman eksokriinisen vajaatoiminnan taustalla on leikkaushoitoa vaativa syy, kuten haiman kasvain, kannattaa eksokriinisen vajaatoiminnan hoito aloittaa jo ennen leikkausta. Ravitsemustilan korjaantuminen ennen leikkausta parantaa potilaan toipumisedellytyksiä leikkauksen jälkeen.

Haiman eksokriinisen vajaatoiminnan yhteydessä osteoporoosiriski on suurentunut. Kun potilaalla on anamneesissaan jokin lisäriski, esimerkiksi pienien energiainen murtuma, kannattaa herkästi harkita luuston tiheysmittausta (19).

Lopuksi

Haiman vajaatoiminnan oireet voivat varsinkin alkuvaiheessa olla varsin epäspesifisiä ja vaatia kliinikolta tarkkaavaisuutta. Diagnosointikaan ei ole suoraviivaista. Oleellista on huomata epäillä oireiden taustalla haiman vajaatoimintaa ja sulkea pois erityisesti pahanlaatuiset sairaudet oirekuvan taustalla. Hyvä hoitotulos vaatii potilaan ohjausta, seurantaa ja vasteen arviointia. Yhteistyö ravitsemusterapeutin ja gastrokirurgin kanssa on usein tarpeen. ■

SIDONNAISUUDET

Elina Jokinen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Biocodex), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Norgine, Tillots, Falk)

Urpo Kinnunen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Norgine), luottamustoimet (Suomen Gastroenterologiyhdistys)

KIRJALLISUUTTA

1. Parhiala M, Sand J, Laukkanen J. A population-based study of chronic pancreatitis in Finland: effects on quality of life. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2020;20:338–46.
2. Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, ym. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB* 2017;19:859–67.
3. Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, ym. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: a retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018;18:534.
4. Löhr J-M, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United Eur Gastroenterol J* 2013;1:79–83.
5. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – breaking the myths. *BMC Med* 2017;15:29.
6. Nikkola J, Laukkanen J, Lahtela J, ym. The long-term prospective follow-up of pancreatic function after the first episode of acute alcoholic pancreatitis: recurrence predisposes one to pancreatic dysfunction and pancreatogenic diabetes. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:183–90.
7. Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, ym. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: a review of the literature. *Dig Liver Dis* 2015;47:1013–20.
8. Maignan A, Ouaiissi M, Turrini O, ym. Risk factors of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic resection: a multi-center prospective study. *J Visc Surg* 2018;155:173–81.
9. Beger HG, Mayer B, Poch B. Resection of the duodenum causes long-term endocrine and exocrine dysfunction after Whipple procedure for benign tumors - results of a systematic review and meta-analysis. *HPB* 2020;22:809–20.
10. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, ym. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol* 2015;2015:595649.
11. Wydmanski J, Polanowski P, Tukiendorf A, ym. Radiation-induced injury of the exocrine pancreas after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2016;118:535–9.
12. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, ym. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:129–39.
13. DiMaggio EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288:813–5.
14. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34:349–54.
15. Braden B. (13)C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. *Pancreas* 2010;39:955–9.
16. Benini L, Amodio A, Campagnola P, ym. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2013;13:38–42.
17. Ribichini E, Stigliano S, Rossi S, ym. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases. *Nutrients* 2019;11:2219.
18. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, ym. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol* 2017;23:7059–76.
19. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, ym. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2020;39:612–31.
20. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and management of chronic pancreatitis: a review. *JAMA* 2019;322:2422–34.
21. Laukkanen J, Kylänpää L. Kroonisen pankreatiitin hoito. Kirjassa: Leppäniemi A, Kuokkanen H, Salminen P, toim. Kirurgia. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2018, s. 247–8.