

Pancreatitis crónica: análisis de factores de progresión de la enfermedad

CARMELO DIÉGUEZ^{1,a}, CRISTINA JIMÉNEZ^{2,a}, JOSÉ L. MARTÍN^{1,a}, JOSÉ C. PRADOS^{2,a}, AMANDA R. GONZÁLEZ³, OCTAVIO CABA^{2,a}

Chronic pancreatitis: analysis of disease progression factors

Background: Alcohol and tobacco are important risk factors for chronic pancreatitis (CP). **Aim:** To analyze the effect of etiological factors such as tobacco and alcohol and pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in the progression of CP. **Material and Methods:** Patients with a diagnosis of CP were recruited and grouped according to variables such as tobacco, alcohol and PERT. They were followed for 18 months. Subsequently, different variables and analytical parameters involved in the progression of the disease were analyzed. **Results:** A total of 50 patients diagnosed with CP were included. Of these, 28 patients underwent PERT, 39 were smokers and 33 were alcohol users. Compared with patients without PERT, those with PERT had a higher proportion of diabetes (64 and 32%, respectively), had a higher need for endoscopic treatment (25 and 0%, respectively) and a normal body mass index (71 and 27.3%, respectively). The smokers had higher calcium levels and increased lymphocytosis and leukocytosis. The alcohol consumption group had a higher mean age ($p = 0.04$). **Conclusions:** PERT may improve the nutritional status but does not reduce the need for endoscopic or surgical treatment. Smoking and alcohol consumption favored the progression of CP. Also, smoking induced a pro-inflammatory state. (Rev Med Chile 2022; 150: 1555-1564)

Key words: Alcohol Drinking; Pancreatitis, Chronic; Tobacco.

La pancreatitis crónica (PC) se caracteriza por inflamación y cicatrización del páncreas, ocasionando pérdida de función exocrina y endocrina¹, denominándose esta última diabetes pancreatogénica o tipo 3C². La progresión de la PC hacia insuficiencia pancreática se ha utilizado para clasificar su evolución en 3 estadios³.

El tratamiento de la PC va dirigido a eliminar aquellos factores etiológicos que favorecen la progresión de la enfermedad, control de síntomas y resolver las complicaciones¹. La piedra angular en el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es la terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas (TSEP) para normalizar la digestión y lograr un estado nutricional normal^{4,5}.

La PC puede ser producida por múltiples fac-

tores, entre los que se encuentran tóxicos (alcohol y tabaco), metabólicos (hipercalcemia), genéticos (mutaciones en genes *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* y *CTCR*), inmunológicos (pancreatitis autoinmune), inflamatorios (pancreatitis aguda) y obstructivos (obstrucción del conducto pancreático)⁶. A pesar de este amplio espectro de factores de riesgo, el hábito alcohólico y tabáquico son considerados los más relevantes de forma individual, incrementando el riesgo de progresión de la patología y multiplicándose cuando se asocian ambos⁷.

El hábito alcohólico es el factor de riesgo más común en la PC, considerándose dosis dependiente. Sin embargo, la incidencia de esta patología en individuos con un consumo excesivo de alcohol es relativamente baja, poniendo de manifiesto el

¹Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio. Granada, España.

²Instituto de Biopatología y Medicina Regenerativa (IBIMER), Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada. Granada, España.

³Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs. Granada). Granada, España.

^aPhD.

Fuente de apoyo financiero: El presente trabajo ha sido financiado por Fondos FEDER, código A-CTS-436-UGR20.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 6 de julio de 2021, aceptado el 8 de septiembre de 2022.

Correspondencia a: Dr. Carmelo Diéguez, Hospital Universitario San Cecilio, Avenida del Conocimiento, 18016 Granada, España. cardiecas@hotmail.es

desconocimiento de la patogénesis de este mecanismo⁸. Por su parte, el hábito tabáquico constituye un factor de riesgo independiente y dosis dependiente para la PC⁹. El objetivo del presente estudio fue analizar la implicación de los factores etiológicos consumo de tabaco y alcohol y de la TSEP en la progresión de la PC.

Pacientes y Métodos

Se presenta un estudio ambispectivo en pacientes con diagnóstico de PC, para evaluar el papel de la TSEP y los principales agentes etiológicos, consumo de tabaco y alcohol, en la progresión de la enfermedad.

El reclutamiento de los pacientes se realizó entre febrero de 2015 y junio de 2016. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para formar parte del estudio. Los diferentes ensayos se realizaron de acuerdo con los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Se reclutaron para el estudio aquellos que cumplían los criterios diagnósticos de PC y que habían sido valorados en consulta en los 2 últimos años (n = 80). El diagnóstico de PC se definió por alteraciones morfológicas tanto ductales como parenquimatosas, evidenciadas mediante pruebas de imagen o hallazgos histopatológicos obtenidos a través de biopsia o pieza quirúrgica. Se excluyeron aquellos pacientes que rechazaron participar en el estudio (n = 13), se perdieron en el seguimiento (n = 14) o desarrollaron adenocarcinoma de páncreas (n = 3).

Mediante entrevista se recogieron los datos clínicos de los pacientes y se realizó una extracción de sangre periférica (20 cc) para el estudio de los parámetros sanguíneos. El período de seguimiento fue de 18 meses para las variables complicaciones, ingresos hospitalarios y eventos cardiovasculares.

Análisis estadístico

Se calculó la media con desviación estándar y la mediana para variables cuantitativas, frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas. Se realizó análisis bivariante para estudiar la relación de las variables en estudio con las variables principales. Se utilizó Chi-cuadrado para comparar proporciones entre grupos. Método paramétrico:

la prueba de Levene de calidad de varianzas fue aplicada para comparar dos muestras independientes, comparando las medias aritméticas. Se utilizó el test de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias medianas en más de dos grupos. IBM SPSS V.21 se usó para el análisis estadístico. $p < 0,05$ se consideró significativo en todos los test.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron 50 pacientes con PC con edad media de $54,82 \pm 12,30$ años, siendo 41 de ellos varones. El total de la muestra fue de raza caucásica. La causa de PC más frecuente fue la tóxica (n = 33), entendiéndose como aquella debida al consumo de alcohol, tabaco o ambos. El 96% se diagnosticó mediante pruebas de imagen, estableciéndose el diagnóstico histológico en 2 casos, uno ante la necesidad de PAAF para diagnóstico diferencial de pseudomasa inflamatoria y otro por cirugía resectiva de páncreas para control del dolor. Las medidas terapéuticas más extendidas fueron el tratamiento analgésico (n = 29), seguida de la TSEP (n = 28) y de la administración de antidiabéticos orales/insulina (n = 24). Las características de los pacientes se detallan en la Figura 1.

Las complicaciones encontradas en estos pacientes con PC se detallan en la Figura 1. Más de la mitad de los pacientes (58%) presentaron 1 o más complicaciones, siendo estas, en su mayoría, de tipo pseudoquiste. No se encontraron diferencias significativas entre las variables TSEP y el desarrollo de complicaciones, eventos cardiovasculares e ingresos hospitalarios (Tabla 1). Sin embargo, se observó una mayor proporción de complicaciones, ingresos hospitalarios y necesidad de tratamiento en aquellos pacientes sin hábito tabáquico ni alcohólico (Tablas 2 y 3).

Implicación de la terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas en la progresión de PC

Un total de 28 pacientes (56%) recibieron TSEP. Dentro de este grupo 18 (64,3%) eran diabéticos frente a 10 (35,7%) que no lo eran ($p = 0,02$). Por el contrario, la incidencia de diabetes en el grupo que no recibió TSEP fue mucho menor (n = 7, 31,8%). La gran mayoría (n = 20, 71,4%) tenía un IMC considerado normal, frente a 7 (25%) que presentaron sobrepeso y a 1 caso

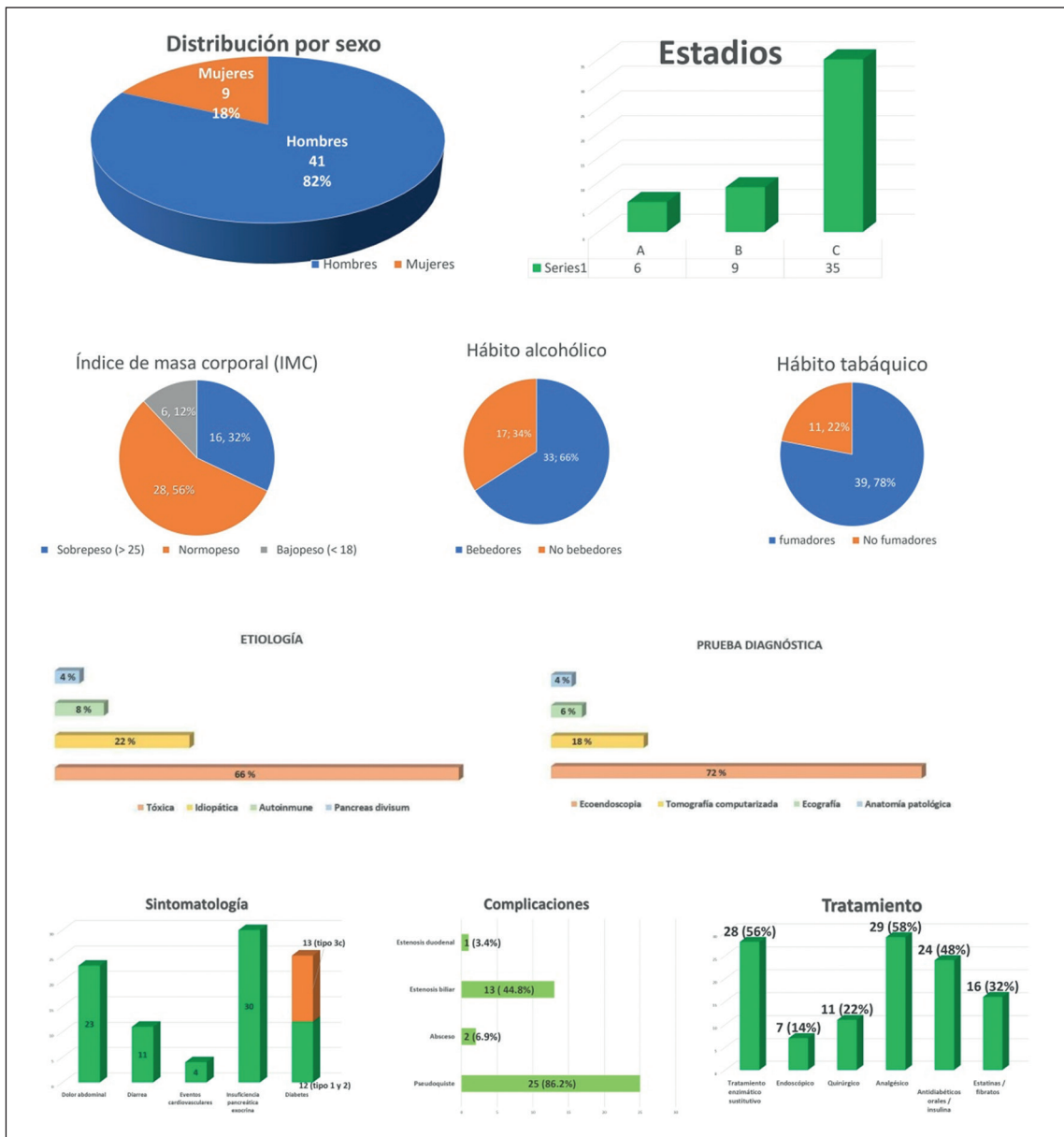


Figura 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

que presentó bajo peso. Se observó que 25% de los pacientes de este grupo necesitó terapia endoscópica vs. 0% en el grupo sin TSEP ($p = 0,01$). Un amplio número de ellos ($n = 18$, 64,3%) estaba en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina ($p = 0,01$). La Tabla 1 detalla las variables en este grupo de pacientes.

A nivel de parámetros sanguíneos, no existían

diferencias significativas entre las medias aritméticas de los niveles de glucosa, siendo mayor el valor en los pacientes de este grupo (127,82 mg/dL) frente a los que no tomaban TSEP (103,18 mg/dL) ($p = 0,09$). Sí se observaron diferencias significativas en la variable HbA1c, apareciendo una media aritmética más elevada (7,1%) en estos pacientes ($p = 0,008$).

Tabla 1. Análisis bivariante según tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas

Variables	Pacientes con TSEP (n = 28)		Pacientes sin TSEP (n = 22)		Valor p
	n	%	n	%	
Hábito tabáquico	22	78,6	17	77,3	> 0,99
Hábito alcohólico	18	64,3	15	68,2	0,77
Diabetes	18	64,3	7	31,8	0,02*
Complicaciones	16	57,1	13	59,1	0,89
Dolor abdominal	16	57,1	7	31,8	0,07
Diarrea	7	25	4	18,2	0,73
Eventos cardiovasculares	2	7,1	2	9,1	> 0,99
Índice de masa corporal					0,01*
Normopeso	20	71,4	6	27,3	
Bajo peso	1	3,6	5	22,7	
Sobrepeso/obesidad	7	25	11	50	
Ingresos hospitalarios	13	46,4	7	31,8	0,3
Tratamiento endoscópico	7	25	0	0	0,01*
Tratamiento quirúrgico	11	39,3	0	0	0,001*
Tratamiento analgésico	18	64,3	11	50	0,31
Antidiabéticos orales/insulinoterapia	18	64,3	6	27,3	0,01*
Estatinas/fibratos	10	35,7	6	27,3	0,52

Pacientes con TSEP (n = 28) vs sin TSEP (n = 22)			
Variables	Valor p	Variables	Valor p
Edad	0,91	Calcio	0,16
Glucosa	0,09	Fósforo	0,06
HbA1c	0,008*	Magnesio	0,018*
Proteínas totales	0,09	Hemoglobina	0,33
Albúmina	0,17	Linfocitos	0,28
Prealbúmina	0,005*	Bilirrubina total	0,11
Colesterol	0,28	GPT	0,55
Triglicéridos	0,34	Fosfatasa alcalina	0,09
Ferritina	0,54	GGT	0,96
Transferrina	0,4	Creatinina	0,31
Vitamina D	0,06	Proteína C reactiva	0,097

*p < 0,05.

Tabla 2. Análisis bivariante según hábito tabáquico

Variables	Pacientes fumadores (n = 39)		Pacientes no fumadores (n = 11)		Valor p
	n	%	n	%	
Estadios (A vs C)	2 vs. 29	5,1 vs. 7,4	4 vs. 6	36,4 vs. 54,5	0,02*
Diabetes	17	43,6	8	72,7	0,17
Complicaciones	19	48,7	10	90,9	0,02*
Dolor abdominal	15	38,5	8	72,7	0,08
Diarrea	8	20,5	3	27,3	0,69
Eventos cardiovasculares	3	7,7	1	9,1	> 0,99
Índice de masa corporal					0,004*
Normopeso	23	58,9	5	45,45	
Bajo peso	1	2,7	0	0	
Sobrepeso/obesidad	15	38,4	6	54,54	
Ingresos hospitalarios	12	30,8	8	72,7	0,017*
Tratamiento endoscópico	3	7,7	4	36,4	0,03*
Tratamiento quirúrgico	6	15,4	5	45,7	0,05*
Tratamiento analgésico	19	48,7	10	90,9	0,02*
Antidiabéticos orales/insulinoterapia	17	43,6	7	63,6	0,31
Estatinas/fibratos	10	25,6	6	54,5	0,07

Pacientes fumadores (n = 39) vs no fumadores (n = 11)

Variables	Valor p	Variables	Valor p
Edad	0,06	Fósforo	0,89
Glucosa	0,46	Magnesio	0,86
HbA1c	0,38	Hemoglobina	0,39
Proteínas totales	0,85	Linfocitos	0,004*
Albúmina	0,37	Bilirrubina total	0,71
Prealbúmina	0,95	GPT	0,34
Colesterol	0,77	Fosfatasa alcalina	0,42
Triglicéridos	0,37	GGT	0,4
Ferritina	0,96	Creatinina	0,9
Transferrina	0,22	Proteína C reactiva	0,47
Vitamina D	0,16	Leucocitos	0,004*
Calcio	0,02*		

*p < 0,05.

Tabla 3. Análisis bivalente según hábito alcohólico

Variables	Pacientes bebedores (n = 33)		Pacientes no bebedores (n = 17)		Valor p
	n	%	n	%	
Estadio (A vs. C)	1 vs. 26	3 vs. 78,8	5 vs. 9	29,4 vs. 52,9	0,01*
Diabetes	13	39,4	12	70,6	0,04*
Complicaciones	13	39,4	16	94,1	0,0002*
Dolor abdominal	9	27,3	14	82,4	0,0003*
Diarrea	6	18,2	5	29,4	0,36
Eventos cardiovasculares	3	9,1	1	5,9	> 0,99
Índice de masa corporal					0,002*
Normopeso	20	60,6	8	47,1	
Bajo peso	0	0	1	5,8	
Sobrepeso/obesidad	13	39,4	8	47,1	
Ingresos hospitalarios	9	27,3	11	64,7	0,011*
Tratamiento endoscópico	2	6,1	5	29,4	0,04*
Tratamiento quirúrgico	5	15,2	6	35,3	0,103
Tratamiento analgésico	13	39,4	16	94,1	0,0002*
Antidiabéticos orales/insulinoterapia	12	36,4	12	0,6	0,04*
Estatinas/fibratos	7	21,2	9	52,9	0,023*

Pacientes bebedores (n = 33) vs No bebedores (n = 17)			
Variables	Valor p	Variables	Valor p
Edad	0,04*	Fósforo	0,43
Glucosa	0,23	Magnesio	0,43
HbA1c	0,34	Hemoglobina	0,33
Proteínas totales	0,1	Linfocitos	0,31
Albumina	0,79	Bilirrubina total	0,11
Prealbumina	0,5	GPT	0,54
Colesterol	0,99	Fosfatasa alcalina	0,47
Triglicéridos	0,6	GGT	0,93
Ferritina	0,28	Creatinina	0,77
Transferrina	0,95	Proteína C reactiva	0,91
Vitamina D	0,1	Leucocitos	0,1
Calcio	0,05		

*p < 0,05.

En la prealbúmina también se evidenciaron diferencias entre los valores de las medias aritméticas, siendo significativamente menor dicho valor en los pacientes con TSEP vs. grupo sin esta terapia (23,09 vs. 28,01 mg/dL; $p = 0,005$). Por último, el magnesio también mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,018$), siendo menor este valor (1,87 mg/dL) en los pacientes con TSEP, frente al de los que no la tomaban (2,01 mg/dL).

Implicación de los factores etiológicos tabaco y alcohol en la progresión de la PC

De los 50 pacientes incluidos en el estudio, 39 (78%) presentaron hábito tabáquico (Tabla 2) y 29 un estadio C. También destacó que el grupo de pacientes no fumadores, mostraba mayores tasas de ingresos, complicaciones y necesidad de tratamiento (endoscópico, quirúrgico y analgésico) (Tabla 2). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las medias aritméticas en la variable calcio, siendo mayor dicha media en los pacientes con hábito tabáquico (9,84 vs. 9,46 mg/dL). Por otro lado, también existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las medias aritméticas de linfocitos, siendo mayor dicha media en los pacientes con hábito tabáquico (2.329 vs. 1.637 mm^3), y en las medias aritméticas de leucocitos, siendo mucho mayor frente a los que no presentan hábito tabáquico (8.775 vs. 6.763 mm^3).

Respecto al grupo de pacientes con hábito alcohólico obtuvimos un total de 33 (66%) (Tabla 3). En este caso, eran mayoritarios los varones, con hábito tabáquico ($n = 31$, en ambas variables) y estadio C ($p = 0,0013$). En el grupo de pacientes no bebedores destacó una mayor tasa de complicaciones y dolor abdominal, ingresos y tratamiento (endoscópico y analgésico). Se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,04$) entre los valores de las medias aritméticas en la variable edad, de manera que en el grupo con hábito alcohólico este valor era de 57,58 años y en el grupo sin hábito alcohólico 49,47 años. A nivel de parámetros en sangre, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

En el presente estudio tuvimos la motivación de analizar las características de nuestros pacientes

con PC e intentar relacionar las mismas con los parámetros hábito tabáquico, hábito alcohólico y presencia de terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas. Los resultados obtenidos son similares a la cohorte retrospectiva chilena presentada por Berger y Mancilla en cuanto al predominio de varones y el desarrollo de insuficiencia pancreática exocrina (67 vs. 60%) y endocrina (55,4% vs. 50%). Sin embargo, contrastan con los previamente obtenidos en cuanto a la etiología alcohólica más frecuente en nuestro estudio (66% frente a 40%), mayor presencia de dolor abdominal (46%) y complicaciones locales (58%) frente a la muestra chilena, y en consecuencia mayor necesidad de tratamiento quirúrgico (22 vs. 8,3%), pero similar aplicación de tratamiento endoscópico (14 vs. 12,4%)¹⁰.

La TSEP en la PC está indicada en caso de test de función pancreática alterado junto con signos antropométricos o analíticos de malnutrición¹¹. En nuestra población de estudio, se observa una asociación positiva entre la pérdida de la función pancreática exocrina y la endocrina. Además, se mostró que los pacientes con TSEP tienden a presentar un índice de masa corporal (IMC) normal. Del total de pacientes que tomaban la TSEP, la mayoría presentaba elastasa fecal alterada, siendo esto considerado como marcador de la presencia de IPE. Es por ello que nuestros resultados muestran que la TSEP ayuda a mantener un peso normal en estos pacientes, dato que ya ha sido demostrado en otros estudios^{12,13}. La pérdida de peso menos acusada fue uno de los efectos ya observados en un trabajo previo de Kalh et al. (2014), en el que se administraba la TSEP a pacientes con pancreatitis aguda grave¹⁴. No obstante, el IMC puede llevar a malinterpretaciones, ya que no permite valorar el global de la composición corporal, pudiendo darse valores normales del mismo aunque el paciente presente sarcopenia o alteración de los fluidos¹⁵.

Los niveles de prealbúmina y magnesio son dos parámetros empleados para la valoración nutricional en diferentes tipos de pacientes, de manera que, valores alterados de los mismos son indicativos de una malabsorción de macro y micronutrientes, respectivamente. De este modo, en nuestro estudio observamos como los niveles alterados de ambos parámetros se dan en un número mayor de pacientes dentro del grupo con TSEP. Estos resultados pueden explicarse por la presencia de un tratamiento subóptimo.

Si bien no está claro el papel de la TSEP en el tratamiento del dolor en la PC⁴, en nuestro estudio no se observa una disminución de la necesidad de tratamiento endoscópico en los pacientes con este tipo de tratamiento; lo que ahonda más en la necesidad de optimizar dicho tratamiento¹⁶. Otros estudios ya han descrito una mejoría del dolor abdominal atribuido a la maldigestión por la IPE, en pacientes de PC sometidos a tratamiento con TSEP¹³.

La cirugía pancreática es otra de las indicaciones para la TSEP^{17,18}. Este dato se corrobora en nuestro estudio, evidenciándose que el tratamiento quirúrgico implica una pérdida de parénquima pancreático funcional y, por tanto, produce una IPE y la consiguiente necesidad de administrar TSEP. Además, la destrucción del parénquima pancreático en la PC produce una pérdida funcional, tanto exocrina como endocrina^{6,19}, de ahí que exista una asociación positiva entre el tratamiento con TSEP de la IPE y la diabetes mellitus, como hemos podido observar en nuestro estudio.

Por otro lado, está demostrado que el tabaco favorece el desarrollo de insuficiencia pancreática, tanto exocrina como endocrina²⁰, lo cual define el estadio C de la PC. Efectivamente, dentro de los resultados que hemos obtenidos, observamos como existe un mayor número de pacientes con PC estadio C dentro del grupo de fumadores.

Además, el hábito tabáquico también se ha relacionado con el fenómeno de osteoporosis. Algunos autores defienden que el consumo de tabaco tiene una correlación negativa con la ingesta de calcio, haciendo referencia directamente al estilo de vida de los individuos²¹. En nuestro estudio observamos como los fumadores muestran niveles de calcio en sangre más altos, en consonancia con otros autores que muestran como el tabaco produce un aumento de la reabsorción ósea, lo cual justificaría niveles más elevados de calcio²².

También dentro del grupo de fumadores, nuestros resultados muestran niveles de vitamina D en sangre más bajos en este tipo de pacientes, aunque sin alcanzar la significación estadística. Son numerosos los estudios que ya han mostrado que el hábito tabáquico aumenta el riesgo de hipovitaminosis D^{23,24}. Por ejemplo, en un estudio de 2015, Lee et al. demostraron una mayor asociación entre el déficit de vitamina D y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) en fumadores²⁵.

Está bien documentado como el tabaco tiene un acusado efecto proinflamatorio²⁰, lo cual explicaría que en nuestra población de estudio el grupo con este hábito muestre niveles de leucocitos más elevados, coincidiendo con resultados de otros estudios previos^{26,27}. Además, el tabaquismo es una conocida causa de linfocitosis subaguda/crónica^{28,29}. En nuestra población de estudio, dentro del grupo de PC con hábito tabáquico existían niveles de linfocitos más elevados, en coincidencia con los estudios anteriores.

Los individuos con hábito alcohólico también progresaban en mayor número a estadio C. La pérdida de la función exocrina se explica ya que el alcohol constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de la PC, que a su vez es la primera causa de la IPE. Al igual que en nuestra muestra, se ha demostrado en otras poblaciones una fuerte asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de diabetes mellitus³⁰. En concordancia, en nuestro estudio los pacientes con hábito alcohólico presentaron niveles de glucemia en sangre más elevados que en el resto de pacientes, sin alcanzar la significación estadística. Además, esta pérdida funcional propia del estadio C, consecuencia de la fibrosis del parénquima, podría justificar las menores tasas de complicaciones e ingresos con necesidad de tratamiento en los pacientes fumadores y en los bebedores, ya que presentan menos dolor. En este hecho también parece tener relación el menor grado de adherencia a terapia y controles que existe por parte de los individuos con dichos hábitos tóxicos.

En conclusión, la pérdida funcional que se da en la PC se produce de forma concomitante, a nivel tanto exocrino (IPE) como endocrino (diabetes mellitus). La TSEP, aunque parece necesario monitorizar y optimizar su tratamiento, ayuda a normalizar el IMC, no disminuye la necesidad de tratamiento endoscópico y es indispensable en aquellos sujetos sometidos a resección pancreática. Ambos factores etiológicos estudiados (tabaco y alcohol) favorecieron la progresión de la PC, con pérdida funcional exocrina y endocrina. El hábito tabáquico altera el metabolismo óseo en pacientes con esta patología, que muestran niveles más altos de calcio, además de relacionarse con un estado proinflamatorio, que hace que aparezcan niveles más elevados de leucocitos y linfocitos.

Referencias

1. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA* 2019; 322: 2422-34. DOI: 10.1001/jama.2019.19411
2. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 226-37. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
3. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch M, Gress T, et al. Chronic Pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17060. DOI: 10.1038/nrdp.2017.60
4. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono P. Exocrine Pancreatic Insufficiency: Prevalence, Diagnosis, and Management. *Clin Exp Gastroenterol* 2019; 12: 129-39. DOI: 10.2147/CEG.S168266
5. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 349-54. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000459
6. Stram M, Liu S, Singhi AD. Chronic Pancreatitis. *Surg Pathol Clin* 2016; 9: 643-59. DOI: 10.1016/j.path.2016.05.008
7. Singhvi A, Yadav D. Myths and realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 355-61. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000466
8. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2017; 97: 385-93.
9. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2016; 387: 1957-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0
10. Berger FZ, Mancilla AC. [Chronic pancreatitis: Retrospective review of 121 cases]. *Rev Med Chile* 2016; 144: 1544-52. DOI: 10.4067/S0034-98872016001200005
11. Lörh JM, Dominguez-Muñoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch M, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017; 5: 153-99. DOI: 10.1177/2050640616684695
12. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, Bapaye A, Rajkumar J, Kini D, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 426-36. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05202.x
13. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, Rajkumar J, Bapaye A, Kini D, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: 133-9. DOI: 10.1016/j.pan.2013.01.009
14. Kalh S, Schütte K, Glasbrenner B, Simon P, Henniges F, Sander-Struchmeier S, et al. The effect of oral pancreatic enzyme supplementation on the course and outcome of acute pancreatitis: a randomized, double-blind parallel-group study. *JOP* 2014; 15: 165-74. DOI: 10.6092/1590-8577/797
15. Rasmussen HH, Irtun O, Olesen SS, Drewes A, Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7267-75. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7267
16. Sikkens EC, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: A Dutch national survey. *Pancreatol* 2012; 12: 71-3.
17. Whitcomb DC, Lehman GA, Vasileva G, Malecka-Panas E, Gubergrits N, Shen Y, et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1177-8. DOI: 10.1038/ajg.2010.201
18. Gubergrits N, Malecka-Panas E, Lehman GA, Vaiseleva G, Shen Y, Sander-Struchmeier S, et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipasedelayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 1152-61. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04631.x
19. Duggan SN. Negotiating the complexities of exocrine and endocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *Proc Nutr Soc.* 2017; 76: 484-94. DOI: 10.1017/S0029665117001045
20. Sliwinska-Mosson M, Milnerowicz S, Milnerowicz H. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c): the effect of smoking on the exocrine-endocrine interactions of the pancreas. *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15: 243-59. DOI: 10.1177/147964118764062
21. Breitling LP. Smoking as an effect modifier of the association of calcium intake with bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100: 626-35. DOI: 10.1210/jc.2014-2190
22. Szulc P, Garnerio P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 666-74. DOI: 10.1210/jcem.87.2.8232

23. Wyskida M, Wieczorowska-Tobis K, Chudek J. Prevalence and factors promoting the occurrence of vitamin D deficiency in the elderly. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017; 71: 198-204. DOI: 10.5604/01.3001.0010.3804
24. Merlijn T, Swart KMA, Lips P, Heyamns M, Sohl E, Van Schoor NM, et al. Prediction of insufficient serum vitamina D status in older women: a validated model. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1539-47. DOI: 10.1007/s00198-018-4410-3
25. Lee H, Kim KN, Lim YH, Hong YC. Interaction of vitamina D and smoking on inflammatory markers in the urban elderly. *J Prev Med Public Health.* 2015; 48: 249-56. DOI: 10.3961/jpmph.15.042
26. Freedman DS, Flanders WD, Barboriak JJ, Malarcher AM, Gates L. Cigarette smoking and leukocyte subpopulations in men. *Ann Epidemiol.* 1996; 6: 299-306. DOI: 10.1016/s1047-2797(96)00024-5
27. Terashima T, Wiggs B, English D, Hogg JC, van Eeden SF. The effect of cigarette smoking on the bone marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 1021-6. DOI: 10.1164/ajrccm.155.3.9116981
28. García-Candel A, Melero Amor A, Gómez-Espuch J, Moraleda-Jimenez JM. Protocolo diagnóstico de las linfocitosis agudas y crónicas. *Medicine* 2012; 11: 1317-20. DOI: 10.1016/S0304-5412(12)70456-0
29. Gumus F, Solak I, Eryilmaz MA. The effects of smoking on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratios. *Bratisl Lek Listy* 2018; 119: 116-9. DOI: 10.4149/BLL_2018_023
30. Lim J, Lee JA, Cho HJ. Association of Alcohol Drinking Patterns With Presence of Impaired Fasting Glucose and Diabetes Mellitus Among South Korean Adults. *J Epidemiol.* 2018; 28: 117-24. DOI: 10.2188/jea.JE20170021.