

## Ekzokrin Pankreas Yetmezliği

### Exocrine Pancreas Insufficiency

Ebubekir ŞENATEŞ,<sup>a</sup>  
Yaşar ÇOLAK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Gastroenteroloji BD,  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 09.10.2017  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.11.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ebubekir ŞENATEŞ  
İstanbul Medeniyet Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Gastroenteroloji BD, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ebubekirsenates@yahoo.com

**ÖZET** Pankreas endokrin ve ekzokrin bileşenlerden meydana gelen bir organdır. Ekzokrin pankreas asinüsü oluşturan asiner hücreler, sentroasiner hücreler ve ductal hücrelerden oluşur. Endokrin pankreas, pankreasın %1-2'sini oluşturan Langerhans adacıklarını içerir. Endokrin pankreas insulin, glukagon ve somatostatin gibi değişik hormonları salgılar ve glukoz metabolizmasında hayati bir rol oynar. *In utero* dönemde her iki kısım aynı kökenden gelişmesine rağmen bu iki pankreas bölümüyle ilgili hastalıklar ayrı çalışılmıştır. Tip 1 ve Tip 2 diabetes mellitusta pankreas ekzokrin fonksiyonunun azaldığı bildirilmiştir. İnsulin bağımlı diabetes mellitusta (T1 DM) hastaların yaklaşık %50'sinde, insulin bağımlı olmayan diabetes mellitusta (T2 DM) ise hastaların %30-50'sinde ekzokrin pankreas yetersizliği olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla endokrin pankreas yetersizliğinde ekzokrin pankreas yetersizliğini de akılda tutmak gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Pankreas; Langerhans adacıkları; pankreas, ekzokrin

**ABSTRACT** The pancreas has endocrine and exocrine compartments. Exocrine pancreas consists acinar, centroacinar and ductal cells. Endocrine pancreas includes islets of Langerhans which made 1-2% of the pancreas. Endocrine pancreas secretes various hormones including insulin, glucagon and somatostatin and plays an essential role in glucose metabolism. Although, both compartments of pancreas derive from a common origin *in utero*, each compartment was studied individually. It was shown in different studies that exocrine function of pancreas was reduced in both type 1 and 2 diabetes. Exocrine pancreatic insufficiency was demonstrated in approximately 50% of patients with type 1 diabetes, and in 30-50% of those with type 2 diabetes. Therefore it should be kept in mind of exocrine pancreas insufficiency when endocrine pancreas insufficiency exists.

**Keywords:** Pancreas; islets of Langerhans; pancreas, exocrine

Pankreas endokrin ve ekzokrin bileşenlerden meydana gelen bir organdır. Ekzokrin pankreas sindirim fonksiyonu olan bir sıvı salgılayan asiner hücrelerden ve bu sıvının barsağa drene edildiği bir kanal sisteminden oluşur. Endokrin pankreas bölümü ise ekzokrin pankreas içinde yayılmış ve pankreasın %1-2'sini oluşturan Langerhans adacıklarını içerir. Endokrin pankreas insulin, glukagon ve somatostatin gibi değişik hormonları salgılar ve glukoz metabolizmasında hayati bir rol oynar.<sup>1</sup>

### NORMAL PANKREAS FİZYOLOJİSİ

Normal pankreas, yağ, nişasta ve protein sindirimi için her gün 1.5 litre enzimden zengin sıvı salgılar. Normal pankreas sıvısı berrak, renksiz, izotonik ve alkali özelliktedir. Pankreas sıvısının bileşimi bazal ve uyarılmış fazlarda

Bu çalışma daha önce  
Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics  
2017;10(3):170-4'te yayınlanmıştır.

farklıdır. Açlık sırasında, pankreatik sıvı proteinden zengin olup bikarbonat konsantrasyonu 80 mEq/L'dir. Bir yemek sonrası pankreasın uyarılması su akımını ve pankreatik sıvının bikarbonat konsantrasyonunu artırır. Mideden gelen kimüs nötralize edilip optimal sindirimi sağlamak amacıyla, bol miktarda alkali ve enzimden zengin bir sıvı dudoenuma salgılanır.

Pankreatik sekresyon hormonal ve nöronal mekanizmalar aracılığıyla kontrol edilir. Esas düzenleyici hormonlar sekretin ve kolesistokinin (CCK)'dir. Her ikisi de negatif geri-bildirim (feedback) mekanizmalarıyla sıkı şekilde düzenlenirler. Sekretin, duodenumda asit olmasına bir cevap olarak duodenal mukoza tarafından salınır. Sekretin esas olarak pankreas interlobular duktus hücrelerinden bikarbonat ve su salınımını uyarır ve aşamalı olarak duktuslardan pankreatik sıvı akımının artmasına ve tipik elektrolit salınımı paternine neden olur. Bikarbonat konsantrasyonu pik seviye olan 120 mEq/L'ye yükseldiğinde izotonik durumu devam ettirmek amacıyla klor konsantrasyonu azalır. CCK, proksimal ince barsağa yağ ve protein girişine cevap olarak barsak endokrin hücrelerinden salınır. CCK direkt olarak ve vagal afferent aracılığıyla sindirici proenzimleri salgılamaları için pankreatik asiner hücreleri uyarır.

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Değişik hastalıklar ekzokrin pankreas yetersizliği ile ilişkilidir.

### ENDOKRİN PANKREAS YETERSİZLİĞİ

In utero dönemde bu iki kısım aynı kökenden gelişmesine rağmen genellikle endokrin ve ekzokrin pankreas ile ilgili hastalıklar ayrı ayrı çalışılmıştır. Hem Tip 1 diabetes mellitus hem de Tip 2 diabetes mellitusta, pankreas ekzokrin fonksiyonunun azaldığı bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Yapılan bazı çalışmalarda insülin bağımlı diabetes mellitusta (T1 DM) hastaların yaklaşık %50'sinde, insülin bağımlı olmayan diabetes mellitusta (T2 DM) ise hastaların %30-50'sinde ekzokrin pankreas yetersizliği olduğu gösterilmiştir.<sup>2-8</sup> Dolayısıyla endokrin pankreas yetersizliğinde, her

ne kadar klinik pratikte bu konuya odaklanılmasa da, ekzokrin pankreas yetersizliğini de akılda tutmak gereklidir.

Ekzokrin pankreas yetersizliği, pankreas hastalığının olduğundan daha az tanı konulan bir komplikasyonudur.<sup>9-11</sup> İleri düzeydeki ekzokrin pankreas yetersizliği olan hastalar genellikle karın ağrısı ve steatore ile başvurmasına rağmen daha hafif yetersizlik olan hastalarda sadece hafif semptomlar olabilir.

**Kronik pankreatit:** Kronik pankreatit, erişkinlerde ekzokrin pankreas yetersizliğinin en sık nedenidir. Kronik pankreatitte, pankreasta ilerleyici inflamatuvar değişiklikler, kalıcı yapısal hasar ile sonuçlanır. Bu durum pankreatik duktusların ve asiner hücrelerin ekzokrin fonksiyonlarında bir yetersizliğe yol açabilir.

**Kistik fibroz:** Kistik fibroz, kistik fibroz transmembran kondüktans regülatör protein kodlayan gendeki mutasyonlar sonucu gelişir. Bu protein, akciğerler ve ekzokrin bezlerde sodyum ve klorun endotel hücrelerindeki taşınmasını düzenler. Kistik fibroz hastalarının yaklaşık %80'inde, yoğunlaşan pankreatik sekresyon yüzünden duktullerin bloke olması nedeniyle ilerleyici pankreatik hasar gelişir.

**Mide, pankreas veya ince barsak rezeksiyonu:** Mide rezeksiyonu ve geniş ince barsak rezeksiyonu, sekretin ve kolesistokin-pankrezozimin sentez yerinin kaybı ve hızlı mide boşalmasından dolayı kimüsün yetersiz karışımı nedeniyle sekonder ekzokrin pankreas yetersizliğine neden olabilir.<sup>12-15</sup> Total veya kısmi pankreas rezeksiyonu, glandüler dokunun azalmasından veya post-op pankreatik kanal tıkanmasından dolayı farklı derecelerde ekzokrin pankreas yetersizliği ile sonuçlanabilir.

**Pankreatik kanal tıkanması:** Pankreatik/ampuller tümör nedeniyle pankreatik kanalın tıkanmasına sekonder pankreas atrofisi ve fibroz ekzokrin pankreas yetersizliğine neden olabilir.<sup>16,17</sup>

**Shwachman-Diamond sendromu-** Otozomal resesif bir sendrom olup, genellikle bebeklik döneminde kemik iliği yetersizliği (özellikle nötropeni) ve ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu ile ortaya çıkar.

**Diğer-** Ekzokrin pankreas yetersizliğine yol açan diğer nadir nedenlerden biri herediter hemokromatoz olup, pankreasta ilerleyici demir depolanmasına yol açar. Gastrinomali (Zollinger-Ellison sendromu) hastalar, pankreas enzimlerinin gastrik asit dolayısıyla inaktifleşmesine bağlı olarak ekzokrin pankreas yetersizliği geliştirebilirler. İnce barsak mukozal hastalığı (Ör; Çölyak hastalığı), kolesistokininin salınımında azalma ve dolayısıyla azalmış pankreatik sekresyona yol açabilir.

## KLİNİK BULGULAR

**Asemptomatik/hafif semptomlar-** Hafif ekzokrin pankreas yetersizliği olan hastalar asemptomatik olabilir veya normal görünen barsak hareketleri varken hafif karın rahatsızlığı ve şişkinliğine sahip olabilir.

**Orta-ciddi semptomlar-** İleri ekzokrin pankreas yetersizliği yağ ve proteinin sindirilememesi ve kilo kaybına yol açar. Glandüler fonksiyonun %90'ı kaybolmadan aşikar steatore meydana gelmez.<sup>18</sup> Steatore olan hastalar, yumuşak, yağlı, kötü kokulu ve sifonla tuvalet taşından zor temizlenen gaitadan yakınır. Diğer semptomlar arasında şişkinlik, kramp ve artmış gaz çıkarma vardır. Her ne kadar klinik olarak semptomatik vitamin yetersizliği nadir olsa da, kronik pankreatitli hastalarda metabolik kemik hastalığı ve gece görme kaybı gözlenmiştir.<sup>19,20</sup>

## LABORATUVAR BULGULARI

Ciddi ekzokrin pankreas yetersizliği olan hastalarda fekal yağ seviyeleri artmıştır. Hastalar, yağ malabsorpsiyonu nedeniyle, yağda çözünen vitaminler olan A, D, E ve K vitamin eksikliğine yatkındır.<sup>21,22</sup> Nadiren, hastalarda B12 vitamin yetersizliği de olabilir çünkü intestinal pH'ın azalması vitamin B12'nin R proteininden intrinsik faktöre transferi olumsuz etkilenir.<sup>23,24</sup>

## GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Kronik pankreatitli hastalarda, abdominal görüntüleme (transabdominal ultrasonografi, BT veya MR) kalsifikasyon, duktal dilatasyon, pankreasın genişlemesi ve peripankreatik sıvı kolleksiyonları

görülebilir. İleri kronik pankreatit, kistik fibroz, Shwachman-Diamond sendromu ve ileri hemokromatoz tanımlı hastalarda pankreasta atrofi görülebilir.

## AYIRICI TANI

Ekzokrin pankreas yetersizliğinin ayırıcı tanısında kronik diyare ve steatoreye yol açan diğer nedenler vardır. Bunlar ince barsak bakteriyel aşırı çoğalma (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO), çölyak hastalığı ve giardiyazisi içerir. Ekzokrin pankreas yetersizliği, bu hastalıklardan anamnez ve laboratuvar bulguları ile ayırt edilebilir.

**İnce barsak bakteriyel aşırı çoğalma (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO)-** SIBO tanımlı hastalar non spesifik şişkinlik, gaz çıkarma, karın ağrısı ve steatore ile başvururlar. SIBO'nun tanısı bir karbonhidrat nefes testi (Ör; laktuloz nefes testi) veya jejunal aspirat kültürü ile konulabilir.

**Çölyak hastalığı-** Çölyak tanısı olan hastalar kronik diyare veya steatore ile başvurabilirler ancak bu hastalarda çölyak serolojisi pozitifdir (IgA anti-doku transglutaminaz antikoru). Çölyak tanısı olan bazı hastalarda, glutensiz diyet ile düzelen mukozal inflamasyona sekonder ekzokrin pankreas yetersizliği olabilir.

**Giardiyaz-** *Giardia duodenalis* epidemik veya sporadik diyareye neden olabilen bir protozon parazittir. Akut ve kronik giardiyaz diyare, kırgınlık, abdominal kramp ve kilo kaybına neden olabilir. Giardiyaz tanısı, antijen testi, nükleik asit testi veya dışkı incelemesi ile konulabilir.

## TANI

**Tanısal yaklaşım-** Kronik diyare/steatore ve kronik karın ağrısı olan bir hastada ekzokrin pankreas yetersizliği akla gelmelidir. Ekzokrin pankreas yetersizliği şişkinlik gibi daha hafif semptomları olan ancak kronik pankreatit düşündüren aşikar morfolojik bulguları (kalsifikasyon ve/ya ana pankreatik kanal dilatasyonu) olan hastalarda da akla gelmelidir. Bu durumda ekzokrin pankreas yetersizliği tanısını koymak için bir indirekt pankreas fonksiyon testi (fekal elastaz-1) ile başlamak yararlı

olacaktır. İndirekt testlerinden sonuç çıkmayan ancak klinik olarak ekzokrin pankreas yetersizliği şüphesi olan hastalarda direkt pankreas fonksiyon testi olan endoskopik sekretin testi yapılabilir.

**İndirekt pankreas fonksiyon testleri-** İndirekt testler ekzokrin yetersizliğin sonuçlarını (sindirim bozukluğu) ölçer. İndirekt testler, direkt pankreas fonksiyon testlerine kıyasla, daha basit, daha kolay uygulanabilen ve daha ucuz testlerdir. Esas yararlı oldukları yer ileri ekzokrin pankreas yetersizliğinin tanısıdır. Direkt testlerle kıyaslandığında, ekzokrin pankreas yetersizliğinin erken evrelerinde duyarlılıkları düşüktür. Diğer dezavantajları da pankreas dışı gastrointestinal hastalıklarda yanlış pozitif sonuç vermesi ve dışkı toplama gerektirmesidir.

**Fekal elastaz-1-** Fekal elastaz en duyarlı ve spesifik indirekt pankreas fonksiyon testidir. Fekal elastaz-1 pankreatik sekresyonun enzimatik bir ürünü olup gastrointestinal kanal boyunca taşınma sırasında rölatif olarak stabil kalır. Pankreatik sıvı ile dışkıdaki fekal elastaz-1 seviyeleri arasında direkt bir korelasyon vardır.<sup>25,26</sup> Fekal elastaz-1 <200 mcg/g anormal olarak kabul edilir. 200-250 mcg/g arasındaki bir fekal elastaz-1 seviyesi ise borderline olarak kabul edilir ve testi tekrarlamak düşünülmemelidir.

Kronik pankreatite bağlı hafif, orta ve ciddi ekzokrin pankreas yetersizliğinde fekal elastaz-1'in duyarlılığı sırasıyla %63, 100 ve 100'dür.

Fekal elastaz ekzokrin pankreas yetersizliği olan hastalarda %93 özgüllüğe sahiptir.<sup>25,27-29</sup> Pankreas dışı hastalıklara bağlı sulu diyare veya ilaçlar fekal örneği dilüe edebilirler ve dilüsyona bağlı olarak yanlış pozitif sonuçlara neden olabilirler. Bu sorun, dışkı örneğinin liyofilizasyonu (konsantrasyonu) ile çözülebilir.<sup>30</sup>

**Fekal kimotripsin-** Fekal kimotripsin de pankreatik sekresyonun bir enzimatik ürünü olup pankreas yetersizliğinin saptanmasında kullanılabilir. Ancak, fekal elastaz-1 ile kıyaslandığında fekal kimotripsinin ekzokrin pankreas yetersizliğinin tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür.<sup>31</sup> Fekal kimotripsinin hafif-orta ve ciddi pankreas yetersizliğinin tanısındaki duyarlılığı sırasıyla %49 ve

85'dir.<sup>32</sup> Kimotripsin intestinal transport sırasında değişik derecelerde etkilenebilir ve eşzamanlı diyare olduğunda dilüe olabilir. Kimotripsin piyasadaki ticari enzimlerin içinde mevcut olduğundan, test öncesi iki gün boyunca ekzojen enzim alımını bırakmalıdır.

**Serum tripsinojen-** Serum tripsinojen ucuz ve yaygın olarak bulunabilen bir test olup pankreas asiner hücre kütlelerini yansıtmaktadır.<sup>33,34</sup> Tripsinojen seviyesi 20 ng/mL'den daha az olduğunda, ileri pankreas ekzokrin yetersizliği için yüksek duyarlılığa sahiptir.<sup>35</sup> Ancak tripsinojen seviyesi 20-29 ng/mL arasında olduğunda daha az ciddi ekzokrin pankreas yetersizliği için duyarlılığı düşüktür. Serum tripsinojen ekzokrin pankreas yetersizliğine spesifik değildir ve seviyeleri akut pankreatit ve pankreas dışı karın ağrılarında yüksebilir.<sup>33,34</sup>

**Direkt pankreatik fonksiyon testleri-** Direkt pankreatik fonksiyon testleri ekzokrin pankreas yetersizliği için en duyarlı tanısal testlerdir.<sup>36</sup> Bu testler, hormonal sekretagog uygulanması ile pankreasın uyarılması esasına dayanır; sonrasında duodenal sıvı toplanır ve pankreatik sekretuar içeriğin (enzimler ve bikarbonat) direkt kantifiye edilmesi için analiz edilir. Bu testlerin dezavantajları, test protokolü ve normal aralığının standardize olmaması, testi uygulayacak uzman sayısının azlığı ve hasta uyumunun az olmasıdır.<sup>31,37</sup>

Kolesistokinin (CCK) ve sekretin pankreatik sekresyonu uyarmak için kullanılmıştır.<sup>38-40</sup> Ancak, erken pankreas yetersizliği için hangi sekretagogun en iyi duyarlılığa sahip olduğu belli değildir. Görüntüleme ile tanısı konulmuş kronik pankreatitli hastalarda yapılan çalışmalar, direkt pankreas testlerinin duyarlılığının %72-94 arasında olduğunu göstermiştir.<sup>36,41</sup>

Rutin olarak kullanılan direkt pankreatik fonksiyon testleri sekretin testi, kolesistokinin (CCK) testi ve sekretin-CCK testi olup bu testlerin detayına bu bölümde değinmeyeceğiz. Ayrıca rutin kullanılmayan direkt pankreas fonksiyon testleri olan nefes testleri ve sekretin-enhanced diffüzyon ağırlıklı MR testleri de mevcuttur.

## TANININ NETLEŞTİRİLMESİ

Fonksiyon testleri ile ekzokrin pankreas yetersizliği tanısı konulduktan sonra altta yatan nedenin belirlenmesi gerekir. Anamnezle altta yatan nedenin net olarak anlaşılabilirdiği vakalarda, ciddi klinik bulgular (ör; kilo kaybına yol açan yeni başlamış steatore) yoksa, ek testlere gerek yoktur. Kistik fibroz, kronik pankreatit ve mide/ince barsak/pankreatik rezeksiyon öyküsü olması spesifik bir hastalığa işaret eden anamnestik ipuçlarıdır. Yeni başlayan steatore ve kilo kaybı olan hastalarda, pankreas duktal adenokarsinomunu dışlamak için batın BT veya endoskopik ultrasonografi (EUS) yapılmasında yarar vardır. Bilinen ekzokrin pankreas yetersizliğinin bilinen bir etyolojisinin olmadığı hastalarda, pankreasın yapısal değişikliklerini değerlendirmek için manyetik rezonans kolanjiopankreatikografi (MRCP) yapılmalıdır.

Ekzokrin pankreas yetersizliği aynı zamanda çölyak hastalığı, gastrinoma ve karaciğer hastalığı ile de ilişkili olabilir. Fizik muayenesinde bu gibi hastalığı düşündüren bulguları olan hastalarda bu hastalıklara yönelik ek testler yapılmalıdır.

## YÖNETİM

Ekzokrin pankreas yetersizliğine bağlı sindirim bozukluğu ve steatore semptomları olan hastaların yönetiminin esas kuralı ekzojen pankreas enzimlerinin uygulanmasıdır. Ekzokrin pankreas yetersizliği olan hastalar aynı zamanda yağda eriyen vitaminler ve diğer mikronütrientler ve kemik hastalığı yönünden de risk altındadırlar. Bu hastalara bu açıdan da takip ve gerekirse tedavi edilmelidir.

## KAYNAKLAR

- Saisho Y. Pancreas Volume and Fat Deposition in Diabetes and Normal Physiology: Consideration of the Interplay Between Endocrine and Exocrine Pancreas. *Rev Diabet Stud* 2016;13(2-3):132-47.
- Chey WY, Shay H, Shuman CR. External pancreatic secretion in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1963;59:812-21.
- el Newihi H, Dooley CP, Saad C, Staples J, Zeidler A, Valenzuela JE. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy. *Dig Dis Sci* 1988;33(6):705-10.
- Frier BM, Saunders JH, Wormsley KG, Bouchier IA. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut* 1976;17(9):685-91.
- Gröger G, Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7(8):740-6.
- Harano Y, Kim CI, Kang M, Shichiri M, Shimizu Y, Li H, et al. External pancreatic dysfunction associated with diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1978;91(5):780-90.
- Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Koop H, Tauliclar M, Willms B, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion* 1982;25(3):211-6.
- Vacca JB, Henke WJ, Knight WA. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1964;61:242-7.
- Lagerlof HO. Pancreatic function and pancreatic disease: studied by means of secretin. *Acta Med Scand* 1942;128:1-289.
- Chiray M, Jeandel A, Salmon A. L'exploration clinique du pancreas et l'injection intraveineuse de secretine purifiée. *Presse Med* 1930;38:977.
- Dreiling DA, Hollander F. Studies in pancreatic function; preliminary series of clinical studies with the secretin test. *Gastroenterology* 1948;11(5):714-29.
- Bae JM, Park JW, Yang HK, Kim JP. Nutritional status of gastric cancer patients after total gastrectomy. *World J Surg* 1998;22(3):254-60.
- Saunier JF, Sarles H. Exocrine pancreatic function and protein-calorie malnutrition in Dakar and Abidjan (West Africa): silent pancreatic insufficiency. *Am J Clin Nutr* 1988;48(5):1233-8.
- Stevens T, Conwell DL. Pancreatic enzyme replacement and bile salt therapy (Chapter 12). In: Seidner D, Steiger E, Matarese L, eds. *Intestinal Failure and Rehabilitation*. Boca Raton: CRC Press; 2005.
- Descos L, Duclieu J, Minaire Y. Exocrine pancreatic insufficiency and primitive malnutrition. *Digestion* 1977;15(1):90-5.
- Perez MM, Newcomer AD, Moertel CG, Go VL, Dimagno EP. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer. *Cancer* 1983;52(2):346-52.
- Bartel MJ, Asbun H, Stauffer J, Raimondo M. Pancreatic exocrine insufficiency in pancreatic cancer: A review of the literature. *Dig Liver Dis* 2015;47(12):1013-20.
- DiMagno EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973;288(16):813-5.
- Toskes PP, Dawson W, Curington C, Levy NS, Fitzgerald C. Non-diabetic retinal abnormalities in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1979;300(17):942-6.
- 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(5):867-71.
- Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med* 1982;97(4):549-52.
- Nakamura T, Takebe K, Imamura K, Tando Y, Yamada N, Arai Y, et al. Fat-soluble vitamins in patients with chronic pancreatitis (pancreatic insufficiency). *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59(1):10-4.
- Chen WL, Morishita R, Eguchi T, Kawai T, Sakai M, Tateishi H, et al. Clinical usefulness of dual-label Schilling test for pancreatic exocrine function. *Gastroenterology* 1989;96(5 Pt 1):1337-45.
- Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? *Klin Wochenschr* 1991;69(4):168-72.

25. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39(4): 580-6.
26. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996;42(2):222-6.
27. Domínguez-Muñoz JE, Hieronymus C, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(10):1834-7.
28. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44(1): 210-3.
29. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? *J Pediatr* 2002;141(1):84-90.
30. Fischer B, Hoh S, Wehler M, Hahn EG, Schneider HT. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(7):771-7.
31. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 1983;28(6):490-3.
32. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88(6): 1973-95.
33. Couper RT, Corey M, Durie PR, Forstner GG, Moore DJ. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic-insufficient and pancreatic-sufficient patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127(3):408-13.
34. Ventrucci M, Pezzilli R, Gullo L, Platé L, Sprovieri G, Barbara L. Role of serum pancreatic enzyme assays in diagnosis of pancreatic disease. *Dig Dis Sci* 1989;34(1):39-45.
35. Jacobson DG, Curington C, Connery K, Toskes PP. Trypsin-like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1984;310(20):1307-9.
36. Lambiase L, Forsmark CE, Toskes PP. Secretin test diagnoses chronic pancreatitis earlier than ERCP (abstract). *Gastroenterology* 1993;104:A315.
37. Hansky J, Tiscornia OM, Dreiling DA, Janowitz HD. Relationship between maximal secretory output and weight of the pancreas in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;114: 654.
38. Banwell JG, Northam BE, Cooke WT. Secretory response of the human pancreas to continuous intravenous infusion of pancreozymin-cholecystokinin (Cecekin). *Gut* 1967; 8(4):380-7.
39. Ribet A, Tournut R, Duffaut M, Vaysse N. Use of caerulein with submaximal doses of secretin as a test of pancreatic function in man. *Gut* 1976;17(6):431-4.
40. Go VL, Hofmann AF, Summerskill WH. Simultaneous measurements of total pancreatic, biliary, and gastric outputs in man using a perfusion technique. *Gastroenterology* 1970; 58(3):321-8.
41. Valentini M, Cavallini G, Vantini I, Farini R, Oselladore D., Fratton A, et al. A comparative evaluation of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and the secretin-cholecystokinin test in the diagnosis of chronic pancreatitis: a multicentre study in 124 patients. *Endoscopy* 1981;13:64-7.