



Universidad Pública de Navarra  
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Departamento de Ciencias de la Salud

**CAMBIOS FUNCIONALES EN EL PÁNCREAS  
EXOCRINO Y EN LA MORFOLOGÍA  
PANCREÁTICA EN PACIENTES CON  
DIABETES TIPO 1**

**Tesis Doctoral**

Autor: Federico Bolado Concejo

Director: José Manuel Zozaya Urmeneta

Pamplona 2018

<https://doi.org/10.48035/Tesis/2454/42456>

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de muchas personas. Debo agradecer a Lluís Forga y al resto del servicio de Endocrinología su interés desde el principio y su participación en el reclutamiento de los pacientes. Igualmente quiero agradecer el trabajo de Juan Vila y de Iñaki Fernández-Urién por la realización de todas las ecoendoscopias del estudio. Todo un equipo de enfermeras entusiastas (Montse, Fefa y Elena Sancho principalmente) participaron en la realización de los test del aliento, así como en el seguimiento de los resultados y en la citación de los pacientes.

Sin mi familia, en especial Belén, por su apoyo, infinita paciencia e insistencia en terminarla, habría sido difícil completar el proyecto.

Quiero también dar las gracias a Gregorio Tiberio por su colaboración y ayuda en todo el proceso y por sus acertados comentarios. Igualmente han sido muy valiosas las aportaciones de otros revisores como el mismo Lluís Forga y José Carlos Subtil.

Evidentemente sin los pacientes no habríamos podido realizar el estudio. Especialmente valiosa es su colaboración sabiendo que por su enfermedad pasan en muchas ocasiones ya por el hospital y que alguna de las pruebas realizadas les ocupaba toda una mañana.

Koldo Cambra y Berta Ibáñez colaboraron en el diseño del estudio, en la realización del análisis estadístico y en la redacción de algunos puntos de esta tesis. Su aportación ayudó además a la publicación de dos trabajos con resultados del estudio.

Ha habido dos personas imprescindibles en este trabajo. Carlos Prieto ha empleado muchas tardes conmigo en el diseño y cumplimentación de la base de datos. Entre los dos hemos llevado a cabo la mayoría de comunicaciones derivadas de este estudio. Finalmente debo agradecer a José Manuel Zozaya la dirección de este trabajo. Además de jefe y amigo, ha sido el gran impulsor del estudio. Siempre he contado con su estímulo y apoyo.

# INDICE

## A. INTRODUCCIÓN AL TEMA

- 1. Breve historia del conocimiento del páncreas y de insuficiencia**
  - 1.1 El páncreas endocrino
  - 1.2 Historia de la insuficiencia pancreática endocrina
  - 1.3 El páncreas exocrino
  - 1.4 Historia de la insuficiencia pancreática exocrina
- 2. Interrelación entre el páncreas endocrino y el páncreas exocrino**
  - 2.1 Efectos del páncreas endocrino sobre el exocrino
  - 2.2 Efectos del páncreas exocrino sobre el endocrino
- 3. Pruebas de imagen para el estudio del páncreas**
  - 3.1 Métodos radiológicos
  - 3.2 Métodos endoscópicos
- 4. El estudio de la función exocrina pancreática**
  - 4.1 Métodos directos
  - 4.2 Métodos indirectos
- 5. Cambios funcionales en los procesos inflamatorios crónicos del páncreas**
  - 5.1 Función endocrina pancreática en pacientes con pancreatitis crónica.
  - 5.2 Función exocrina pancreática en pacientes con diabetes mellitus.
- 6. Cambios morfológicos en el páncreas de los diabéticos**
- 7. Justificación del estudio**

## B. HIPÓTESIS

## C. OBJETIVOS

## D. MATERIAL Y MÉTODOS

- 1. Diseño**
- 2. Población**
  - 2.2 Ámbito del estudio
  - 2.3 Participantes en el estudio
  - 2.4 Tamaño muestral
- 3. Variables**
  - 3.1 Demográficas
  - 3.2 Relacionadas con el desarrollo de enfermedades pancreáticas
  - 3.3 Relacionadas con el diagnóstico evolución y control de la diabetes
  - 3.4 Variables clínicas
  - 3.5 Estudio de la función pancreática
  - 3.6 Estudio morfológico pancreático
  - 3.7 Estudio nutricional
  - 3.8 Complicaciones del estudio
- 4. Instrumentos de medición**
- 5. Recogida de datos**

## **6. Análisis de los datos**

## **7. Aspectos éticos**

### **E. RESULTADOS**

#### **1. Estadística descriptiva**

- 1.1 Participación
- 1.2 Variables demográficas
- 1.3 Hábitos tóxicos
- 1.4 Datos de la diabetes mellitus
- 1.5 Otros datos clínicos
- 1.6 Presencia de síntomas digestivos
- 1.7 Estudio de la función exocrina pancreática
- 1.8 Resultados de la ecoendoscopia
- 1.9 Estudio nutricional
- 1.10 Complicaciones del estudio

#### **2. Comparación entre los métodos de medición de la función exocrina pancreática**

#### **3. Asociación entre función exocrina pancreática y variables demográficas y clínicas**

- 3.1 Función exocrina pancreática y variables demográficas
- 3.2 Función exocrina pancreática y consumo de tóxicos
- 3.3 Función exocrina pancreática y variables relacionadas con la diabetes
- 3.4 Función exocrina pancreática y otras variables clínicas
- 3.5 Función exocrina pancreática y síntomas digestivos
- 3.6 Función exocrina pancreática y alteraciones nutricionales
- 3.7 Regresión logística para riesgo de pruebas de función exocrina pancreática alteradas

#### **4. Asociación entre hallazgos ecoendoscópicos y variables demográficas y clínicas**

- 4.1 Morfología pancreática y variables demográficas
- 4.2 Morfología pancreática y hábitos tóxicos
- 4.3 Morfología pancreática y variables relacionadas con la diabetes
- 4.4 Morfología pancreática y síntomas digestivos
- 4.5 Morfología pancreática y otras variables clínicas
- 4.6 Morfología pancreática y alteraciones nutricionales

#### **5. Asociación entre función exocrina y hallazgos endoscópicos**

#### **6. Síntesis de resultados**

### **F. DISCUSIÓN**

### **G. CONCLUSIONES**

### **H. ANEXOS**

- 1. Anexo 1: Valores de normalidad de las variables nutricionales**
- 2. Anexo 2: Hoja de información al paciente y consentimiento informado del estudio**
- 3. Anexo 3: Hoja de información del test del aliento**

4. **Anexo 4: Protocolo de realización del test del aliento**
5. **Anexo 5: Recomendaciones del Servicio de Endocrinología para el manejo de la hipoglucemia.**
6. **Anexo 6: informe del Comité Ético de Investigación Clínica**
7. **Anexo 7: Certificado de Seguro del estudio**
8. **Anexo 8: Financiación del estudio**

## **I. BIBLIOGRAFÍA**

## A. INTRODUCCIÓN AL TEMA

La peculiar localización del páncreas, en el espacio retroperitoneal, y la complejidad de sus funciones, han llevado a que sea uno de los órganos tradicionalmente peor conocidos de la anatomía y fisiología humanas. La primera descripción del páncreas se atribuye a Herófilo y Erasístrato, cirujanos griegos del siglo IV a.C. Desde entonces se produjeron pocos avances hasta que JG. Wirsung describiese en 1639 el conducto que actualmente lleva su nombre <sup>1</sup>. Este hecho es considerado por algunos como el inicio de la Pancreatología.

Hoy sabemos que el páncreas es una glándula con funciones endocrinas y exocrinas llevadas a cabo por grupos celulares distintos. Los avances en el conocimiento de la fisiología del páncreas endocrino y exocrino, y de sus enfermedades relacionadas, han ido en paralelo pero en muchas ocasiones de forma independiente.

### 1. Breve historia del conocimiento del páncreas y de su insuficiencia

#### 1.1 El páncreas endocrino

En 1869 Paul Langerhans publicó su tesis “Contribución a la anatomía microscópica del páncreas”, en la que describió la estructura de lo que, desde pocos años después, se llamarían islotes de Langerhans. Gustave É. Laguesse postuló que las células de esos islotes producían una sustancia que influía en el metabolismo de los hidratos de carbono <sup>1</sup>. A él se le atribuye además la acuñación del término “endocrine” <sup>2</sup>. La demostración del papel del páncreas en la regulación de los niveles de glucosa se produjo en 1889, cuando O. Minkowski y JF. von Mering provocaron diabetes a un perro tras la extirpación de su páncreas. En 1909 Jean Meyer denominó insulina (del latín insula) a la sustancia que realizaba esa regulación de la glucosa. Frederick Grant Banting, cirujano pediátrico canadiense, y un estudiante de medicina que trabajaba con él, Charles Herbert Best, consiguieron en 1921 aislar esa sustancia y la administraron por primera vez a un paciente con diabetes mellitus tipo 1 <sup>1</sup>. Con este descubrimiento, por el que Banting recibió el premio Nobel de medicina en 1923, cambiaron de forma radical las posibilidades de tratamiento y el pronóstico de la diabetes mellitus.

## 1.2 Historia de la insuficiencia pancreática endocrina

Aunque el páncreas endocrino produce diferentes hormonas, la principal de ellas es la insulina. Por ello el término insuficiencia pancreática endocrina se suele asimilar a diabetes mellitus.

En un papiro egipcio datado en el año 1500 a. C. se describe una enfermedad que provocaba orina de sabor dulce. En el siglo II d. C. Areteus de Capadocia utiliza por primera vez el nombre de diabetes aunque la primera descripción compleja de la enfermedad está contenida en un escrito de la medicina tradicional india, el Susruta-samjita, escrito probablemente entre los siglos III y IV d. C. En ese escrito se denomina a la enfermedad como “enfermedad de los ricos” por su asociación con la obesidad. Llega incluso a esbozar la existencia de la diabetes tipo 1 al diferenciar un subtipo de enfermedad presente en pacientes jóvenes y que conllevaba una pobre expectativa de vida <sup>1</sup>. En el siglo XVII Dobson identificó la presencia de glucosa en la orina <sup>3</sup>. En la primera observación necrópsica de un diabético, realizada por Cawley y publicada en el *London Medical Journal* en 1788, se describe un páncreas con cálculos y marcado daño tisular <sup>4</sup>. A finales del XIX, Bouchardat señaló la importancia de la obesidad y el sedentarismo en el origen de la diabetes y marcó las bases del tratamiento dietético <sup>5</sup>. Esto, junto con las modificaciones en el estilo de vida, los antidiabéticos orales y las diferentes formulaciones de insulina, siguen siendo los pilares del manejo actual de la diabetes.

## 1.3 El páncreas exocrino

Galeno, en el siglo II de nuestra era, intuyó la función digestiva del páncreas al comparar su jugo con el de la saliva. De hecho, durante siglos, el páncreas fue denominado por los autores alemanes como la “glándula salival abdominal” (*bauchspeicheldrüse*) <sup>1</sup> y este término se mantiene en el lenguaje no científico para denominar al páncreas en alemán. En 1663 Regnier de Graaf obtuvo jugo pancreático al canular el conducto pancreático con una pluma de ave. Los trabajos que realizó fueron publicados en *Disputatio medica de natura et usu succi pancreatici* y no fueron superados hasta mediados del siglo XIX cuando Claude Bernard describió diversos aspectos de la función exocrina pancreática, como su capacidad lipolítica, amilolítica y

proteolítica. De esa época data también el descubrimiento de los principales enzimas pancreáticos: lipasa (1815), amilasa (1833) y tripsina (1862). Otros autores como Ivan P. Pawloff contribuyeron también de forma decisiva al conocimiento de la regulación de la secreción pancreática <sup>1</sup>.

#### **1.4 Historia de la insuficiencia pancreática exocrina**

En 1890 Abelman demostró que la secreción pancreática era necesaria para la absorción de proteínas y grasas al provocar en perros su malabsorción tras la extirpación del páncreas. El propio Bernard observó que las heces de esos perros eran similares a las descritas en 8 pacientes con páncreas anormales en su autopsia. Por ello concluyó diciendo que el páncreas juega un papel único en la digestión de la grasa y que la presencia de grasa en las heces es consecuencia de la imposibilidad del jugo pancreático para llegar al intestino. Esto podía ocurrir por enfermedades del propio órgano, por obstrucción del conducto o por fístula. Autores posteriores intentaron cuantificar la cantidad de glándula necesaria para mantener una función normal, situando ese nivel entre el 10 y el 25%. Ya en el siglo XX, los estudios se centraron, por un lado en la búsqueda de métodos fiables y, a ser posible, no invasivos para su diagnóstico, y por otro, en encontrar la dosis adecuada de lipasa para el tratamiento de su déficit, así como en la producción de preparados de enzimas resistentes a la digestión proteolítica y a su degradación por el ácido gástrico <sup>6</sup>.

## **2. Interrelación entre el páncreas endocrino y el páncreas exocrino**

### **2.1 Efectos del páncreas endocrino sobre el exocrino.**

Pese a suponer sólo el 2% del volumen pancreático, las células de los islotes ejercen una marcada influencia en el funcionamiento del páncreas exocrino. Estudios morfológicos, “in vitro” y en animales sugieren que la insulina segregada por las células beta del páncreas ejerce una acción trófica sobre el tejido acinar <sup>7</sup>:

- Estudios morfológicos y hemodinámicos han demostrado la presencia de una red venosa, similar a la portal en el hígado, que aporta a las células acinares sangre proveniente de los islotes cercanos. Los acinos más próximos a los

islotes, denominados acinos periinsulares, son mayores y producen más enzimas que los más alejados, acinos teleinsulares <sup>8</sup>.

- En cultivos de células acinares, la insulina aumenta la secreción de enzimas. La explicación puede estar en que dichas células tienen receptores de insulina. Tras la unión a su receptor, la insulina regula varias funciones como el transporte de glucosa, la síntesis proteica y el número de receptores de colecistoquinina <sup>8</sup>. Otros estudios realizados en páncreas de ratas han mostrado que la insulina potencia el efecto de la colecistoquinina, al aumentar el volumen del jugo pancreático, su contenido en proteínas y en amilasa <sup>9</sup>.
- Por último, en animales (ratas), la secreción de insulina estimulada por la administración de glucosa, aumenta la producción proteica en los islotes y la secreción de amilasa. Llamativamente, la secreción de otros enzimas como lipasa o tripsina disminuía. Estos efectos no se producían en ratas diabéticas por aloxano, en las que la administración de glucosa no se seguía de un aumento de insulina <sup>10</sup>. En el mismo sentido, Korc y colaboradores demostraron que la disminución de insulina tras provocar diabetes en ratas, conllevaba una disminución de los niveles de amilasa y de su RNA mensajero. Dicho efecto era reversible tras la administración exógena de insulina <sup>11</sup>.

## 2.2 Efectos del páncreas exocrino sobre el endocrino

Las incretinas son hormonas gastrointestinales con acción proinsulínica e importancia creciente en el manejo de la diabetes. Su existencia se intuyó al observar que la administración de glucosa por vía intravenosa provocaba menores incrementos en los niveles de insulina que su administración por vía oral <sup>12</sup>. Las incretinas son responsables de hasta el 75% de la respuesta de insulina tras la administración de 50 g de glucosa <sup>13</sup>.

Las dos hormonas incretinas más importantes descritas hasta el momento son GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide) o polipéptido insulínico dependiente de glucosa y GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1) o péptido similar al glucagón. La secreción de ambas se produce a nivel intestinal tras el consumo oral de nutrientes: el GIP en duodeno y

yeyuno proximal y el GLP-1 en íleon y colon. Ambas estimulan la secreción de insulina y, en cultivos celulares, han demostrado promover la proliferación de células  $\beta$  <sup>14</sup>.

Algunos estudios sugieren que la secreción de las incretinas está alterada en pacientes con malabsorción secundaria a insuficiencia pancreática exocrina y que la administración exógena de enzimas pancreáticas puede corregirla. En 1980 Ebert y Creutzfeldt comprobaron que la respuesta postprandial de GIP en pacientes con pancreatitis crónica y esteatorrea mejoraba tras la administración de suplementos enzimáticos pancreáticos <sup>15</sup>. En 2006 Knop y col. confirmaron esos hallazgos y demostraron que este tratamiento además de mejorar significativamente la secreción de GIP, aumentaba los niveles de GLP-1, insulina plasmática y péptido C. Sin embargo, los niveles de glucosa plasmática no se modificaron <sup>16</sup>. Este hecho hace sospechar que probablemente haya otros factores implicados todavía desconocidos. En conclusión, la secreción de incretinas parece estar relacionada, no solo con la presencia de nutrientes en el intestino, sino también, con su absorción.

### **3. Pruebas de imagen para el estudio del páncreas**

#### **3.1 Métodos Radiológicos**

En la radiografía simple de abdomen el páncreas no es visible. Únicamente la presencia de calcificaciones sobre el área pancreática hará sospechar una pancreatitis crónica en fase avanzada.

La localización retroperitoneal del páncreas y la frecuente interposición de gas intestinal dificultan su valoración mediante ecografía abdominal. Su principal papel en la patología pancreática radica en el estudio etiológico de la pancreatitis aguda.

La tomografía computarizada tiene un importante papel diagnóstico y pronóstico en la pancreatitis aguda y en los tumores pancreáticos. También detecta cambios en fases avanzadas de la pancreatitis crónica: calcificaciones, dilatación del conducto y atrofia parenquimatosa.

La resonancia magnética es más sensible en fases precoces de la pancreatitis crónica. La colangiopancreatografía por resonancia magnética permite detectar anomalías en el

conducto pancreático y sus ramas. Con la administración de secretina se consigue una mejor visualización de los conductos lo cual permite hacer una valoración de la función pancreática exocrina basada en la cuantificación de la repleción duodenal <sup>17</sup>.

### **3.2 Métodos Endoscópicos**

En 1968 se realizó la primera canulación endoscópica del conducto pancreático <sup>18</sup>. Ese mismo año se desarrolló un duodenoscopio especialmente diseñado para ello <sup>19</sup>. Desde entonces la técnica de la pancreatografía retrógrada endoscópica se expandió y se ampliaron sus posibilidades terapéuticas: esfinterotomía, colocación de prótesis, extracción de cálculos, etc. En 1984 se establecieron en Cambridge los criterios de pancreatitis crónica según esta técnica, así como una graduación de su gravedad en 5 apartados <sup>20</sup>. Aunque durante tiempo fue considerada como la prueba de referencia para el diagnóstico de pancreatitis crónica, la aparición de nuevos métodos de imagen y las complicaciones derivadas de esta técnica la han relegado a un segundo plano <sup>21</sup>.

La ultrasonografía endoscópica o ecoendoscopia combina endoscopia y ecografía. Permite la exploración ecográfica detallada del parénquima y conducto pancreático desde el interior del tubo digestivo. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de pancreatitis crónica es superior al 80% en comparación con la anatomía patológica. Hoy en día es considerada como la mejor técnica para el diagnóstico precoz de pancreatitis crónica <sup>22</sup>. En 1993 se establecieron los criterios para el diagnóstico ecoendoscópico de la pancreatitis crónica. Éstos incluían 5 criterios parenquimatosos (focos hiperecogénicos, bandas hiperecogénicas, lobularidad, quistes y calcificaciones) así como 5 criterios ductales (dilatación, irregularidad, paredes hiperecogénicas, visualización de ramas secundarias y calcificaciones intraductales) <sup>23</sup>. El número de criterios necesarios para el alcanzar el diagnóstico de pancreatitis crónica ha sido motivo de debate.

Uno de los posibles puntos débiles de la ecoendoscopia es su variabilidad interobservador. Para intentar mejorar este punto, armonizar el diagnóstico y establecer distinto peso para cada criterio, surgió en 2009 la clasificación de Rosemont <sup>24</sup> que, según el número y las características de los hallazgos, llega a un diagnóstico de normal, indeterminado, sugestivo o consistente con pancreatitis crónica.

Algunos estudios han comparado ambos sistemas de diagnóstico, sin encontrar diferencias significativas entre ellos <sup>25,26</sup>.

Otros estudios avalan además el papel de la ecoendoscopia como medidor indirecto de la función exocrina pancreática en pacientes con pancreatitis crónica. Iglesias y colaboradores demostraron que los resultados de la ecoendoscopia permitían predecir la probabilidad de insuficiencia pancreática exocrina en estos pacientes al observar una buena correlación entre el número de criterios de pancreatitis crónica encontrados y la presencia de insuficiencia pancreática exocrina determinada por el test del aliento con triglicéridos marcados con <sup>13</sup>C <sup>27</sup>. La ecoendoscopia puede además combinarse con test endoscópicos funcionales con la administración de secretina <sup>28</sup>.

#### **4. El estudio de la función exocrina pancreática**

La función exocrina pancreática se puede medir mediante test directos o indirectos.

##### **4.1 Métodos directos**

Cuantifican la concentración en enzimas o bicarbonato del jugo pancreático tras la estimulación del páncreas mediante la administración de hormonas intravenosas (secretina y colecistoquinina o ceruleína) o tras una comida de prueba (prueba de Lundh). El principal de todos ellos es el test de secretina-pancreozimina <sup>29</sup>. Dado que precisan intubación duodenal, son pruebas invasivas. Son además costosos, complejos y requieren mucho tiempo. Por todo ello apenas se realizan.

##### **4.2 Métodos indirectos**

Los test indirectos no requieren intubación duodenal. Evalúan la capacidad digestiva de las enzimas pancreáticas sobre una comida o la secreción pancreática mediante la cuantificación de enzimas en las heces.

El coeficiente de absorción de grasa está considerado como el *gold standard* para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina con maldigestión de grasa. Sin embargo, es muy laborioso por precisar dieta estricta durante 5 días y recogida de heces durante los últimos 3 días, generalmente en régimen de hospitalización, además

del manejo de grandes volúmenes de heces por parte del personal del laboratorio. Por todo ello se realiza en muy pocos centros dentro de la práctica clínica rutinaria.

Como alternativa al anterior se desarrolló el test de aliento con triglicéridos marcados con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -MTG:  $^{13}\text{C}$ -labelled mixed triglyceride). El test consiste en la administración de  $^{13}\text{C}$ -MTG junto a una comida de prueba sólida. Los  $^{13}\text{C}$ -MTG son digeridos por las enzimas pancreáticas y los productos de su digestión son absorbidos y metabolizados en el hígado. Como consecuencia del metabolismo hepático se libera  $^{13}\text{CO}_2$ , que es eliminado vía respiratoria. La relación entre el  $^{13}\text{CO}_2$  y el  $^{12}\text{CO}_2$  en el aire espirado es representativa de la actividad de la lipasa pancreática <sup>30</sup>. Recientemente se ha validado este test comparándolo con el coeficiente de absorción de grasa y obteniendo una correlación significativa ( $r= 0,74$ ) entre ambos test. Su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina es del 92,9% y 91,7% respectivamente <sup>31</sup>.

Otro método indirecto que destaca por su sencillez es la determinación de la elastasa pancreática en heces. La elastasa es un enzima producido en el páncreas, altamente estable en la luz intestinal. Su capacidad para diagnosticar insuficiencia pancreática exocrina fue validada al comparar sus resultados con el test de secretina-ceruleína <sup>32</sup> y con el test de secretina-colecistoquinina <sup>33</sup>. Este método es muy sensible y específico en fases evolucionadas de la enfermedad aunque pierde sensibilidad en las fases iniciales. Su especificidad es también alta y se ve únicamente limitada por la dilución en casos de diarrea acuosa.

Otros métodos indirectos como la determinación de quimiotripsina en heces, el test de pancreolauril o el NBT-paraaminobenzoico no están ya comercializados o no tienen la suficiente capacidad diagnóstica como para ser utilizados en la práctica clínica <sup>29</sup>.

## **5. Cambios funcionales en los procesos inflamatorios crónicos del páncreas**

Numerosas evidencias establecen una relación entre la presencia de patología en el páncreas endocrino y en el exocrino. Esto es especialmente patente en los procesos crónicos. La inflamación crónica de una parte de la glándula puede así repercutir sobre

la función de la otra parte. El paradigma de proceso inflamatorio crónico del páncreas exocrino es la pancreatitis crónica mientras que el del páncreas endocrino es la diabetes mellitus.

### **5.1 Función endocrina pancreática en pacientes con pancreatitis crónica**

En 1788 Cawley describió probablemente el primer caso de diabetes mellitus secundaria a pancreatitis crónica <sup>4</sup>. Se trataba de un varón joven, “dedicado a la buena vida” y que falleció de diabetes y emaciado. En la necropsia, su páncreas estaba lleno de cálculos. Hasta 1946 no se publicó la primera serie, con 29 casos de pancreatitis crónica <sup>34</sup>. En ella, Comfort relata cómo los episodios recurrentes de pancreatitis producen destrucción de las células acinares y de los islotes lo cual lleva a la esteatorrea, creatorrea, glicosuria e hiperglucemia.

En una amplia serie japonesa con 656 pacientes con pancreatitis crónica, el 35,1% eran diabéticos al inicio del estudio. Tras 8 años de seguimiento el porcentaje de diabéticos llegó al 50%. La incidencia de diabetes fue mayor en los diagnosticados de pancreatitis crónica alcohólica y en aquellos con consumo mantenido de alcohol y en los que presentaban calcificaciones pancreáticas <sup>35</sup>.

La American Diabetes Association publicó en 2004 una clasificación etiológica de la diabetes mellitus <sup>36</sup>. En el apartado 3c de dicha clasificación se recogen las enfermedades del páncreas exocrino como causa de diabetes. Ello ha llevado a muchos autores a utilizar el término de “diabetes tipo 3c” para referirse a la causada por enfermedades del páncreas exocrino. En 2014 se publicó una actualización de dicha clasificación sin modificaciones sustanciales <sup>37</sup>.

### **5.2 Función exocrina pancreática en pacientes con diabetes mellitus**

Desde mediados del siglo pasado algunos grupos mostraron que los pacientes con diabetes mellitus presentaban con frecuencia alteraciones en los test directos de función pancreática exocrina. La prevalencia de dichas alteraciones era variable y se situaba entre el 30-50% en los entonces denominados diabéticos no insulino-dependientes y rondaba el 50% en los insulino-dependientes <sup>38-43</sup>. El número de pacientes incluidos en cada uno de estos estudios venía limitado por las características

de los test utilizados, que requerían procedimientos invasivos como la intubación duodenal durante varias horas.

La introducción de los métodos indirectos de medición de la función exocrina pancreática, a los que hicimos referencia previamente, permitió confirmar los hallazgos previos y realizar estudios con mayor número de pacientes. La gran mayoría de estos estudios fueron realizados en la primera década del siglo actual y utilizaron como base la elastasa fecal. Con estos estudios, la prevalencia de función exocrina alterada se situó entre el 26 y el 74% <sup>44-47</sup>. Consistente con estos estudios, Hardt y colaboradores observaron que el 60% de los pacientes con diabetes mellitus y elastasa fecal patológica presentaban esteatorrea <sup>48</sup>. En el mismo sentido Cavalot demostró que el 28,8% de los diabéticos tipo 1 presentaban esteatorrea y que la intensidad de la misma se correlacionaba inversamente con los niveles de elastasa fecal <sup>49</sup>. Así, es posible que la alteración de la función exocrina pancreática en estos pacientes conlleve maldigestión, la cual a su vez podría ser la causa de alguno de los síntomas digestivos que presentan con frecuencia estos pacientes, especialmente dolor abdominal y diarrea.

Respecto al mecanismo por el que se podría producir disfunción del páncreas exocrino en los diabéticos, se han establecido diferentes teorías <sup>7</sup>:

- Como hemos visto previamente, se considera que la insulina ejerce un efecto trófico sobre el tejido pancreático exocrino. El déficit de insulina presente en los diabéticos tipo 1 podría provocar atrofia e hipofunción del tejido exocrino en estos pacientes. Sin embargo, esta teoría no justifica porqué la alteración exocrina solo afecta a alrededor del 50% de diabéticos tipo 1, ni porqué también está presente en diabéticos tipo 2, en los que, al menos en las fases iniciales, no hay déficit de insulina.
- En pacientes con pancreatitis autoinmune se ha observado afectación exocrina y endocrina, siendo el tratamiento con corticoides eficaz para tratar ambas. Por otro lado en algunos diabéticos se ha descrito la presencia de autoanticuerpos frente a antígenos del páncreas exocrino, como la lactoferrina o la anhidrasa carbónica. Los porcentajes mayores de autoanticuerpos se describen en

diabéticos tipo 1, llegando a estar presentes hasta en el 77%. Esta teoría justificaría la afectación exocrina en los diabéticos tipo 1, en cuya patogenia juega un importante papel la autoinmunidad, pero no en los tipo 2.

- La afectación exocrina podría ser una complicación de la neuropatía diabética. La síntesis y secreción enzimática del páncreas está regulada, entre otros factores, por neuronas locales que podrían verse afectadas por la neuropatía diabética. También podrían estar alterados los reflejos enteropancreáticos. Sin embargo, algunos estudios no encuentran una clara correlación entre la presencia de insuficiencia exocrina y los años de evolución de la diabetes mientras que esta correlación sí existe entre estos últimos y la neuropatía.

## 6. Cambios morfológicos en el páncreas de los diabéticos

Estudios de autopsia han objetivado cambios histológicos en el páncreas de los diabéticos. Blumenthal describió datos de inflamación crónica, similares a los presentes en pacientes con pancreatitis crónica, en el 11,2% de diabéticos frente al 5,3% de controles <sup>50</sup>. Otro estudio objetivó atrofia glandular exocrina en el 19% de diabéticos frente al 7% en controles <sup>51</sup>. Es interesante constatar que la presencia de atrofia exocrina era más marcada alrededor de las células beta sin insulina que junto a células beta con insulina <sup>52</sup>.

Diferentes pruebas de imagen han mostrado reducción en el tamaño del páncreas de los pacientes diabéticos. La ecografía abdominal demostró que el páncreas de 60 niños y adolescentes diabéticos era significativamente menor que el de 60 controles sanos ajustados por edad <sup>53</sup>. Mediante la realización de resonancia magnética también se ha descrito disminución de hasta el 48% en el volumen pancreático en pacientes con diabetes tipo 1 de larga duración (> 10 años) al compararlo también con controles pareados por edad <sup>54</sup>. La colangiopancreatografía por resonancia magnética permite la visualización de los conductos pancreáticos. Un estudio con esta técnica mostró resultados anormales en el 36% de diabéticos <sup>55</sup>. Otro estudio que utilizaba la tomografía computarizada describió que solo el 15% de los diabéticos tenían un páncreas de tamaño normal. El volumen era menor en pacientes que precisaban tratamiento con insulina y había una correlación entre el volumen y la reserva

funcional endocrina, medida mediante el Péptido C <sup>56</sup>. Estos estudios apoyarían el papel de la insulina como factor trófico, tal como se recogió en el apartado 3.1.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica también se ha utilizado para estudiar la morfología pancreática en diabéticos. En un estudio con 77 diabéticos, el 40% de aquellos que precisaban tratamiento con insulina, tenían ductos pancreáticos anormales (cálculos, tortuosidad, estenosis, etc.)<sup>57</sup>. En otro estudio realizado en 156 diabéticos, más de la mitad de los pacientes mostraban cambios sugestivos de pancreatitis crónica, si bien dichos cambios no se correlacionaban con el tipo de diabetes ni con su duración o su tratamiento <sup>58</sup>.

## **7. Justificación del estudio**

Los datos descritos previamente muestran que el páncreas endocrino y el exocrino tienen una conexión no sólo anatómica sino también funcional. Las enfermedades que afectan a una de las partes pueden llevar al funcionamiento anómalo de la otra parte, y a modificaciones en la morfología de toda la glándula. En concreto, los diabéticos, presentan frecuentemente alteraciones en algunos test de función exocrina pancreática y su páncreas muestra a menudo cambios morfológicos significativos. Todos estos cambios parecen más frecuentes y marcados en los diabéticos tipo 1. Por este motivo, se decidió centrar el estudio en ellos. Los diabéticos tipo 1 constituyen además, un grupo mucho más homogéneo en cuanto a patogenia y tipo de tratamiento.

Pese a los estudios publicados hasta ahora, quedan numerosas dudas. En primer lugar, en cuanto a la verdadera magnitud del problema en términos de frecuencia, pues se describen porcentajes distintos de alteración funcional y morfológica según el método utilizado en cada estudio para analizarla. Se desconoce además la posible relación entre los cambios morfológicos y los funcionales. Tampoco quedan claras las causas de este fenómeno ni si se relaciona con alguna característica o complicación de la diabetes. Finalmente no se sabe si todo ello tiene alguna relevancia clínica o se trata de un epifenómeno.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad con graves consecuencias de índole económica y sanitaria. Según datos de 2006 el coste medio de un paciente diabético tipo 1 en el primer año tras el diagnóstico está cercano a los 3000 euros. El coste de su seguimiento, sin complicaciones, ronda los 1300 euros/paciente/año y una vez desarrolladas complicaciones asciende a los 3300 euros/paciente/año <sup>59</sup>.

Los diabéticos tipo 1 tienen un riesgo aumentado de mortalidad: 3,82 (intervalo de confianza [IC] al 95%: 3,49-4,29) y su expectativa de vida a los 20 años del diagnóstico es, para mujeres y hombres respectivamente, 12,9 y 11,1 años menor que la de no diabéticos de la misma edad. El principal causante de todo ello es la enfermedad cardiovascular. Aunque el control glucémico y la nefropatía contribuyen a este fenómeno, en ausencia de enfermedad renal y con adecuado control glucémico (hemoglobina glicosilada < 7%), la mortalidad sigue siendo más del doble respecto a la de la población general: 2,36 (IC al 95%: 1,97-2,83) y la de origen cardiovascular casi se triplica: 2,92 (IC al 95%: 2,07-4,13) <sup>60</sup>. Por tanto, pese a la reducción en la mortalidad en las últimas décadas, ésta sigue siendo elevada y, además del control glucémico y las complicaciones ya conocidas, es probable que existan otros factores implicados que justifican la necesidad de ampliar la investigación epidemiológica <sup>61</sup>.

Con el presente estudio queremos analizar la prevalencia de cambios morfológicos, sugestivos de pancreatitis crónica, en el páncreas de diabéticos tipo 1. Se determinará además la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina. Posteriormente se correlacionarán ambos hallazgos: alteración morfológica y función exocrina. Se analizará su relación con factores de la diabetes como años de evolución, control glucémico y complicaciones crónicas. Algunos autores han sugerido que la causa de las alteraciones funcionales exocrinas sería autoinmune <sup>7</sup>. Se investigará por ello además el papel de la autoinmunidad en los cambios funcionales y morfológicos analizando la prevalencia de anticuerpos frente a antígenos del páncreas endocrino y el diagnóstico previo de otras enfermedades autoinmunes. Se analizarán también, por último, las posibles repercusiones clínicas y nutricionales de la alteración morfológica y funcional exocrina pancreática.

En base a lo expuesto en este apartado se establecieron las siguientes hipótesis y se definieron estos objetivos:

## B. HIPÓTESIS

- Los pacientes con diabetes tipo 1 presentan en aproximadamente el 50% de los casos alteración en las pruebas de función pancreática exocrina.
- Los pacientes con diabetes tipo 1 presentan en aproximadamente el 50% de los casos cambios morfológicos compatibles con pancreatitis crónica.
- La alteración funcional exocrina y la alteración morfológica pancreática están relacionadas.
- Los cambios en la función exocrina y/o en la morfología pancreática se asocian con variables relacionadas con el curso de la diabetes como años de evolución, niveles de péptido C y complicaciones de la misma.
- La autoinmunidad juega un papel relevante en el desarrollo de la insuficiencia pancreática exocrina.
- La presencia de insuficiencia pancreática exocrina y/o la alteración morfológica pancreática en pacientes con diabetes tipo 1 se relaciona con síntomas digestivo y con alteración del estado nutricional.

## C. OBJETIVOS

### a) Objetivo general:

Identificar y valorar las alteraciones funcionales del páncreas exocrino y de la morfología pancreática en pacientes con diabetes tipo 1, y describir las variables con las que se relacionan.

### b) Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con diabetes tipo 1 en base a la utilización de dos test indirectos, analizando la correlación y concordancia entre ellos.
2. Valorar la presencia de cambios estructurales sugestivos de pancreatitis crónica.
3. Analizar si la insuficiencia pancreática exocrina y los cambios morfológicos están asociados.
4. Explorar si la insuficiencia pancreática exocrina y las alteraciones morfológicas aparecen asociadas con:
  - a. Variables demográficas, consumo de tóxicos y determinantes de autoinmunidad.
  - b. Variables indicadoras del curso y de la severidad de la diabetes tipo 1.
5. Estimar la prevalencia de síntomas digestivos (diarrea, dispepsia o dolor abdominal) en pacientes con diabetes tipo 1 y analizar su posible asociación con las alteraciones funcionales y morfológicas.
6. Evaluar el estado nutricional de los pacientes y valorar si está influenciado por la presencia de insuficiencia pancreática exocrina o hallazgos endoscópicos de pancreatitis crónica.

## D. MATERIAL Y METODOLOGÍA

### 1. Diseño

Se trata de un estudio descriptivo transversal realizado a lo largo de 2013 y 2014.

### 2. Población

#### 2.1 Ámbito del estudio

El estudio se desarrolló en el Área de Salud de Pamplona cuyo hospital de referencia es el Complejo Hospitalario de Navarra (CHN). Según datos de 2013, la población de este área es de 472.352 habitantes lo que supone el 74,93% de toda la población de la Comunidad Foral de Navarra<sup>62</sup>.

La incidencia de la diabetes mellitus tipo 1 en nuestra comunidad fue analizada de forma prospectiva en un estudio publicado en 2014 por Forga y col<sup>63</sup>. Según sus datos, ésta se halla en 8,4 casos/100.000 habitantes-año lo que sitúa a Navarra entre las zonas con mayor incidencia publicada. Respecto a la prevalencia, no disponemos de datos locales pero en el mundo oscila entre 0,8 y 4,6/1000 habitantes, situándose en la mayoría de los casos entre 1 y 1,5/1000<sup>61</sup>.

#### 2.2 Participantes en el estudio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, mayores de 18 años, diagnosticados y en seguimiento por parte del Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario de Navarra (CHN). Además de diabéticos tipo 1 fueron incluidos pacientes con diagnóstico de Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) ya que, aunque presentan algunas características diferenciales, como la edad de inicio, comparten con los tipo 1 la patogenia autoinmune.

En nuestros pacientes, el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 se había alcanzado mediante criterios clínicos y analíticos en el momento de manifestarse la enfermedad (edad, pérdida de peso, poliuria y polidipsia y cetosis), por la necesidad precoz y mantenida de instaurar tratamiento con insulina y/o por la presencia de anticuerpos frente a decarboxilasa del ácido glutámico y tirosina fosfatasa.

Todos los pacientes fueron informados de las características del estudio. Aquellos que estuvieron de acuerdo, firmaron el documento de consentimiento informado (anexo 1) aceptando su participación. La participación en las diferentes partes era independiente, es decir, los pacientes podían elegir participar en uno, varios o en todos los apartados del estudio.

Se consideraron criterios de exclusión: los antecedentes de patología pancreática conocida (pancreatitis aguda o crónica), los antecedentes de resección gástrica o intestinal y el diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal.

### 2.3 Tamaño muestral

El cálculo de tamaño muestral se realizó mediante el paquete estadístico R 2.13.1 y las librerías `binomSamSize`, `irr` y `Power Mediation`. Asumiendo un nivel de confianza del 95% y una prevalencia esperada de alteración funcional pancreática exocrina del 50%, se estimó que 270 pacientes proporcionarían una precisión en la estimación de dicha prevalencia del 6%. Se planificó la realización de un análisis interino al llegar a 100 pacientes para valorar la necesidad de continuar con el estudio. Con ese número se obtendría una precisión del 10%. En el caso de que la prevalencia fuese en torno al 20%, la precisión con 100 pacientes sería del 8%.

En relación con la concordancia entre pruebas, el tamaño muestral de 270 detectaría como significativa, con una potencia del 80%, una kappa de Cohen de 0,71 versus una concordancia moderada (0,6), mientras que el tamaño muestral de 100 detectaría como significativa, con la misma potencia, una kappa de Cohen de 0.77 o más, versus una concordancia moderada (0.6).

Asimismo, el tamaño muestral de 270 proporcionaría una potencia del 80% para detectar como significativas correlaciones entre variables cuantitativas en torno a  $r=0,17$ . La  $n=100$  proporcionaría la misma potencia para detectar como significativas correlaciones en torno a  $r=0,27$ .

## 3. Variables

### 3.1 Demográficas:

- Edad.

- Sexo.

### 3.2 Relacionadas con el desarrollo de enfermedades pancreáticas:

- Consumo de tabaco (en cigarrillos/día). Se categorizó esta variable en: no fumador, fumador de < 10 cig/día, fumador de 10-20 cig/día, fumador de  $\geq 20$  cig/día y exfumador.
- Consumo de alcohol (en gramos de etanol al día). Se establecieron las categorías de: no bebedor, bebedor de < 40 g/día o bebedor de  $\geq 40$  g/día.

### 3.3 Relacionadas con el diagnóstico, evolución y control de la diabetes:

- Tipo de diabetes mellitus: tipo 1 o LADA.
- Años desde el diagnóstico.
- Presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus (neuropatía, nefropatía y retinopatía).
- Presencia de autoanticuerpos frente al páncreas endocrino: anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD; positivo si  $> 5$  KU/L) y antitirosina fosfatasa (anti-IA2; positivo si  $> 10$  KU/L).
- Niveles de hemoglobina glicosilada o HbA1c (se expresa en %). De acuerdo con los estándares de la American Diabetes Association se considerará que tienen mal control aquellos con niveles  $\geq 7\%$  y buen control el resto <sup>64</sup>.
- Niveles de péptido C, como marcador de reserva insulínica.

### 3.4 Variables clínicas:

- Presencia de síntomas digestivos. Se consideraron aquellos que pudieran ser achacables a insuficiencia pancreática exocrina o a una posible pancreatitis crónica: dispepsia, diarrea y dolor abdominal.
- Diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes.
- Diagnóstico de enfermedad celiaca.
- Presencia de Helicobacter pylori.
- Tratamiento con Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP).

### 3.5 Estudio de función pancreática.

Se llevó a cabo realizando 2 test indirectos:

- Niveles de elastasa pancreática en heces (mcg/g de heces). Normal  $> 200$ .

- Test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG (% de  $^{13}\text{C}$  recuperado). Se consideran normales valores > 29%.

### 3.6 Estudio morfológico pancreático:

Mediante la realización de ultrasonografía endoscópica. Se utilizaron los criterios tradicionales de pancreatitis crónica que incluyen: focos hiperecogénicos, bandas hiperecogénicas, lobularidad, calcificaciones, quistes, dilatación del ducto principal, irregularidad del ducto principal, pared del ducto hiperecogénica, ramas secundarias visibles.

Se definieron 3 grupos:

- Grupo A o páncreas normal si cumplía menos de 3 criterios
- Grupo B o posible pancreatitis crónica si cumplía 3 o 4
- Grupo C o probable pancreatitis crónica si cumplía 5 o más.

### 3.7 Estudio nutricional:

- Variables antropométricas: altura (m), peso (Kg) e Índice de Masa Corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). Normal: 18,5-24,99  $\text{Kg}/\text{m}^2$ ; bajo peso: < 18,5; sobrepeso: 25-29,99; obesidad grado 1: 30-34,99; obesidad grado 2: 35-40; obesidad grado 3: >40.
- Pruebas de laboratorio: hemoglobina, volumen corpuscular medio, linfocitos, actividad de protrombina, colesterol y triglicéridos, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, proteína transportadora del retinol, ácido fólico, vitamina B12, transferrina, ferritina, vitaminas A, D y E, calcio, fosfato, magnesio y cinc. Los niveles de normalidad de cada una de las variables se exponen en el anexo 1.

### 3.8 Complicaciones del estudio:

Se definió como complicación o efecto adverso cualquier circunstancia que pudiera agravar una enfermedad previa, o introducir un nuevo riesgo para el paciente, fuese cual fuese su desenlace final, y que estuviese relacionada con los procedimientos diagnósticos realizados en el estudio.

## 4. Instrumentos de medición

Las variables demográficas y clínicas se obtuvieron de la anamnesis y de la historia clínica de los pacientes.

Los análisis de sangre fueron procesados en el laboratorio central de Complejo Hospitalario de Navarra y realizados en ese mismo laboratorio o derivados al centro de referencia, según la práctica habitual.

La determinación de la elastasa pancreática se realizó mediante técnica de ELISA (ScheBo Pancreatic Elastase 1 ELISA kit. Giessen. Alemania) por parte del Reference Laboratory (Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Se obtuvo de una muestra aislada no seleccionada de heces.

Para la realización del test del aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG (PancreoKit, Isomed Pharma. Madrid) se siguieron las recomendaciones del laboratorio fabricante. La recogida de muestras así como su procesamiento y análisis fueron también realizados por ese mismo laboratorio.

A los pacientes se les indicó que debían evitar el consumo de alimentos ricos en  $^{13}\text{C}$  (fundamentalmente brócoli, maíz y piña) los dos días previos a la realización del test. Debían así mismo acudir en ayunas de 8 horas y evitar fumar desde la noche anterior. Estas recomendaciones quedaron recogidas en una hoja de información que fue distribuida a los pacientes en el momento de aceptar la realización del test (Anexo 3).

Para realizar el test es necesaria la administración oral de un sustrato con  $^{13}\text{C}$ -MTG (facilitado por el laboratorio) junto con una comida de prueba. Posteriormente se recogen muestras de aliento cada 30 minutos durante 6 horas. El protocolo de realización del test se recoge en el anexo 4. Durante el periodo de recogida de muestras, los pacientes permanecieron en reposo relativo pudiendo realizar únicamente pequeños desplazamientos alrededor de la sala donde se recogían las muestras.

Antes de implantar esta técnica, el personal de enfermería encargado de su realización se desplazó a un centro con gran volumen de casos y años de experiencia en esta técnica (Hospital Marqués de Valdecilla. Santander), para asegurar su correcta puesta en práctica. Además, al tratarse de pacientes diabéticos que debían acudir en ayunas y realizar durante el test un desayuno hipocalórico, se diseñó, junto con el Servicio de Endocrinología, un protocolo de actuación para minimizar el riesgo y facilitar la

detección y manejo precoz de los casos de hipoglucemia que se pudieran producir. El protocolo establecía que, una vez citado el test del aliento, los pacientes debían consultar telefónicamente con la enfermera de la consulta de Endocrinología. Según el tipo de tratamiento que llevaran previamente, se establecían modificaciones en la pauta de insulina la noche anterior al test. Además, durante el test se realizaban determinaciones de glucemia capilar basal, a los 120, 240 y 360 minutos y siempre que se sospechase una hipoglucemia. Para evitar interferencias con el test del aliento, los casos de hipoglucemia, definidos como glucemia capilar < 70 mg/dL, fueron tratados con glucosa oral. Si la glucemia capilar era < 70 mg/dL se administraban 15 g de glucosa y si era < 50 mg/dL se administraban 30 gramos. En ambos casos se repetía a los diez minutos la toma de glucemia capilar (Anexo 5).

La ultrasonografía endoscópica pancreática fue realizada bajo sedación profunda por el Servicio de Anestesiología de nuestro centro. Previamente todos los pacientes fueron remitidos a la consulta de Anestesiología para valoración preanestésica. Esta prueba se realizó de forma ambulatoria en todos los casos, con un ecoendoscopio radial (EG-3670 URK. Pentax. Hamburgo, Alemania) y fue llevada a cabo por uno de los dos ecoendoscopistas que fueron incluidos en el estudio, ambos con gran experiencia en este campo. Los criterios utilizados para definir las alteraciones morfológicas fueron los descritos por Del Pozo et al. en *Pancreatology* en 2012<sup>26</sup>. Antes de iniciar el estudio ecoendoscópico se realizó una reunión del investigador principal del estudio con los dos ecoendoscopistas para armonizar criterios y unificar definiciones.

## **5. Recogida de datos**

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 fueron derivados desde la consulta de Endocrinología a la de Aparato Digestivo entre febrero de 2013 y diciembre de 2014. Todas las visitas en el servicio de Aparato Digestivo fueron realizadas por uno de los dos miembros del servicio que participaron en el estudio. En la primera visita se comprobó que los pacientes cumplían los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. Tras informarles verbalmente y por escrito de las características del estudio se les pedía su consentimiento para ser incluidos. Una vez firmado dicho

consentimiento se recogían los datos clínicos y se les solicitaban las pruebas previamente descritas.

Una vez realizado todo el estudio, los pacientes fueron citados nuevamente en la consulta de Aparato Digestivo para ser informados de los resultados. En los casos en los que se detectó patología digestiva significativa, se instauró el tratamiento oportuno y se inició el seguimiento necesario en cada caso, según la práctica clínica habitual.

Como apartado complementario del estudio, de cara a posibles investigaciones en el futuro, se solicitó a todos los pacientes la extracción de una muestra de sangre para su almacenamiento en el biobanco de Navarrabiomed, que es el centro de investigación biomédica al servicio del Servicio Navarro de Salud, actualmente vinculado a la Fundación Miguel Servet.

## **6. Análisis de datos**

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva, que en el caso de variables cuantitativas incluyó: número de observaciones, valores mínimo y máximo, media, intervalo de confianza al 95%, mediana, desviación típica y percentiles 25 y 75. En el caso de variables cualitativas se incluyeron las frecuencias absoluta y relativa. Se calcularon las prevalencias de insuficiencia pancreática exocrina, de alteraciones morfológicas, de síntomas digestivos, de complicaciones relacionadas con la diabetes y de presencia de otras enfermedades autoinmunes, junto con sus intervalos de confianza al 95%. En algunas variables no se dispone de datos del total de pacientes por lo que los porcentajes expresados están referenciados al número de resultados válidos y no al total de la serie.

Para analizar la relación lineal entre los resultados cuantitativos de los dos test de función pancreática utilizados se usó el coeficiente de correlación de Spearman y para evaluar el grado de concordancia entre los resultados categóricos de ambos test, el índice Kappa.

La relación entre la presencia de alteraciones de la función pancreática exocrina y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes se valoró mediante el ajuste de modelos de regresión logística univariante, que proporcionaron los OR

crudos junto con sus intervalos de confianza al 95%, y se complementaron con el ajuste de un modelo de regresión logística multivariante que incorporaba aquellos factores que habían resultado significativos en el univariante. La misma metodología se utilizó para estudiar la relación entre la presencia de alteraciones morfológicas y las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. La asociación entre la presencia de alteraciones en los test de función pancreática exocrina y las alteraciones morfológicas del páncreas también se valoró mediante regresión logística univariante, que proporcionó los OR a nivel de confianza del 95%, y se complementó con el ajuste de un modelo de regresión logística multivariante que incorporaba como explicativas la variable categorizada del número de criterios ecoendoscópicos y las variables sociodemográficas y clínicas asociadas a la función pancreática exocrina.

La relación entre la presencia de alteraciones en la función pancreática exocrina y en la morfología del páncreas con las variables nutricionales se valoró mediante el test de Mann-Whitney.

Para el diseño del estudio y el análisis de sus resultados se contó con la ayuda de la Unidad de Apoyo a la Investigación de Navarrabiomed.

## **7. Aspectos éticos**

El estudio contó con la aprobación de la dirección del CHN, y del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Departamento de Salud del Gobierno de Navarra el 25 de marzo de 2013 (Anexo 6). Se solicitó consentimiento informado por escrito de todos los participantes mediante el formulario del anexo 2. El manejo y almacenamiento de la información del estudio cumplió con lo establecido en la Ley de Protección de Datos (15/1999) y en la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Los ficheros de datos que se generaron por el proyecto fueron anonimizados.

Por indicación del CEIC, puesto que el estudio incluía la realización de una exploración endoscópica, se contrató un seguro de responsabilidad civil (número de póliza: 130/001/008719. HDI-Gerling Hannover Internacional España Seguros y Reaseguros). (Anexo 7).

## E. RESULTADOS

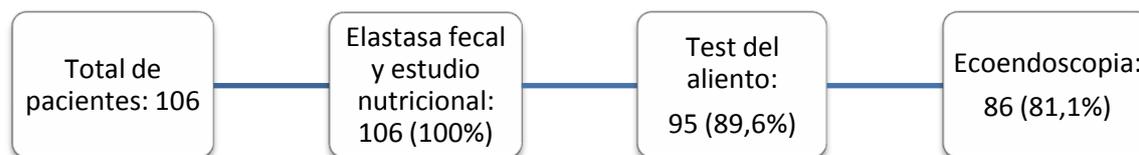
### 1. Estadística descriptiva

#### 1.1 Participantes en el estudio

Se incluyeron 106 pacientes en el estudio. A todos ellos se les recogieron las variables demográficas y se les realizó el estudio bioquímico, incluyendo la determinación de elastasa pancreática en heces, y el estudio nutricional.

95 pacientes (89,6%) aceptaron la realización del test del aliento. De ellos, 88 (83%) aceptaron además la realización de la ecoendoscopia. Tras ser valorados por anestesiología, dos fueron rechazados por alto riesgo anestésico. Por ello, finalmente se realizaron 86 ecoendoscopias lo cual supone el 81,1% del total de pacientes. La figura 1 refleja el número de pacientes incluido en cada apartado del estudio.

**Figura 1. Participantes en cada apartado del estudio**



#### 1.2 Variables demográficas

De los 106 pacientes hubo 53 hombres y 53 mujeres. La edad media fue de  $46 \pm 11,7$  años (18-72), siendo ligeramente mayor en los hombres (46,6) que en las mujeres (45,3).

#### 1.3 Hábitos tóxicos

77 pacientes (72,7%) eran no fumadores de los que 22 (20,8%) eran exfumadores. 16 (15,1%) fumaban menos de 10 cigarrillos al día, 10 (9,4%) entre 10 y 20 cigarrillos diarios y solo 3 (2,8%) fumaban más de 20.

Respecto al consumo de alcohol, 86 (81,1%) no consumían alcohol. 15 (14,2%) consumían menos de 40 g al día de etanol y los otros 5 (4,7%) consumían por encima de esa cantidad.

#### **1.4 Datos de la diabetes mellitus**

99 pacientes (93,4%) estaban diagnosticados de diabetes tipo 1 mientras que los otros 7 (6,6%) tenían el diagnóstico de LADA.

La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico era  $26,5 \pm 13,2$  (Rango: 1-55).

La duración media de la enfermedad en el momento de realizar el estudio era de  $19,5 \pm 10,4$  años (Rango: 1-48). 44 (41,5%) habían sido diagnosticados de alguna complicación relacionada con la diabetes. En la mayoría de los casos dicha complicación fue la retinopatía.

Los Ac-GAD fueron positivos en el 41,6% de los pacientes. Respecto a los Ac-IA2, eran negativos en el 94% de los pacientes, dudosos en el 3% y positivos en el otro 3%. En conjunto, el 42% tenían algún anticuerpo positivo frente al páncreas endocrino.

La media de HbA1c se situó en  $7,8 \pm 1\%$  (Rango: 5,8-10,9). 22 pacientes (20,8%) tenían niveles por debajo de 7%, es decir podían considerarse como bien controlados.

Los niveles de péptido C fueron bajos en todos los pacientes, y en el 86,3% de los casos se encontraron por debajo del límite de detección de la prueba. Por ello no se pudo calcular el valor medio ni sus valores fueron incluidos en posteriores análisis.

#### **1.5 Otros datos clínicos**

42 pacientes (39,6%) estaban diagnosticados de otra enfermedad autoinmune, en su mayoría tiroiditis autoinmune. 32 (30,2%) tenían anticuerpos antitiroideos positivos. La muestra incluyó a 3 pacientes (2,8%) con enfermedad celiaca.

En 94 pacientes se determinó la presencia de *Helicobacter pylori* mediante biopsias de cuerpo y antro gástrico. En 30 casos (28,4%) el resultado fue positivo. 9 pacientes (8,5% del total) consumían IBP.

#### **1.6 Presencia de síntomas digestivos**

41 pacientes (38,7%) tenían alguno de los síntomas digestivos sobre los que se preguntó específicamente. El más frecuente fue la dispepsia, que estaba presente en

34 casos (32,1%). 6 pacientes (5,7%) presentaban diarrea y solo 5 (4,7%), dolor abdominal. Dos pacientes referían 2 síntomas y uno, los 3.

Los resultados más relevantes de los puntos 1.1 a 1.6 se exponen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes**

<b>Variables</b>	<b>Categoría y/o estadístico</b>	<b>n (%) o media (sd)</b>
<b>Sociodemográficas</b>		
Sexo	Hombre	53 (50%)
	Mujer	53 (50%)
Edad	Media (sd)	46,0 (11,7)
<b>Hábitos tóxicos</b>		
Tabaquismo	No fumador	77 (72,7%)
	- Ex fumador	22 (20,8%)
	Fumador	29 (27,3%)
	- <10 cig/día	16 (15,1%)
	- 10-20 cig/día	10 (9,4%)
	- >20 cig/día	3 (2,8%)
Alcohol	No bebedor	86 (81,1%)
	Bebedor	20 (18,9%)
	- <40 g/día	15 (14,2%)
	- ≥40 g/día	5 (4,7%)
<b>Tipo y evolución de la diabetes</b>		
Diagnóstico	Tipo 1	99 (93,3%)
	LADA	7 (6,6%)
Edad al diagnóstico	Media (sd)	26,5 (13,2)
Años de evolución	Media (sd)	19,5 (10,4)
Complicaciones de la diabetes	Sí	44 (41,5%)
	No	62 (58,5%)
Autoanticuerpos positivos	Ac IA2	6 (5,9%)
	Ac GAD	42 (41,6%)
HbA1c (%)	Media (sd)	7,8 (1)
	Buen control (<7)	22 (20,8%)
	Mal control (≥7)	84 (79,2%)
Péptido C*	Niveles bajos	73 (100%)
	Indetectable	63 (86,3%)
<b>Otros datos clínicos</b>		
Otras enf. autoinmunes	No	64 (60,4%)
	Sí	42 (39,6%)
Enfermedad celiaca	No	103 (97,2%)
	Sí	3 (2,8%)
Anticuerpos tiroideos	Normales	72 (69%)
	Elevados	32 (31%)
Helicobacter pylori*	No	64 (68%)
	Sí	30 (32%)
Consumo de IBP	No	97 (91,5%)
	Sí	9 (8,5%)
<b>Síntomas digestivos</b>		
Sintomáticos	No	65 (61,3%)
	Sí	41 (38,7%)
	- Dispepsia	34 (32,1%)
	- Diarrea	6 (5,7%)
	- Dolor abdominal	5 (4,7%)

\*El % fue calculado sobre el número de pacientes a los que se realizó esta determinación.

## 1.7 Estudio de la función exocrina pancreática

El valor medio de elastasa fecal fue de  $252,1 \pm 155,9$  mcg/g (Rango: 14-500). De los 106 pacientes que participaron en el estudio, 44 (41,5%; IC 95%: 32-51) tuvieron niveles menores de 200 mcg/g, es decir, por debajo del límite inferior de la normalidad. 23 de ellos (21,7%; IC 95%: 13,7-29,7) tenían niveles menores de 100 mcg/g.

De los 95 test del aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG, se obtuvieron 6 resultados patológicos. Uno de ellos fue repetido por dudas en cuanto a la validez del resultado, al revisar y analizar la curva de dosis acumulada de  $^{13}\text{C}$  recuperado. En la segunda determinación, el resultado fue normal. Por ello, se obtuvieron finalmente 5 resultados patológicos, lo cual supone el 5,3% (IC 95%: 0,7-9,8) del total. La media del test se situó en  $41,7 \pm 9,1\%$  (Rango: 20,5-64).

## 1.8 Resultados de la ecoendoscopia

En 86 casos se obtuvieron datos morfológicos del páncreas por ecoendoscopia. La mediana de número de criterios presentes fue 2, con un rango entre 0 y 6.

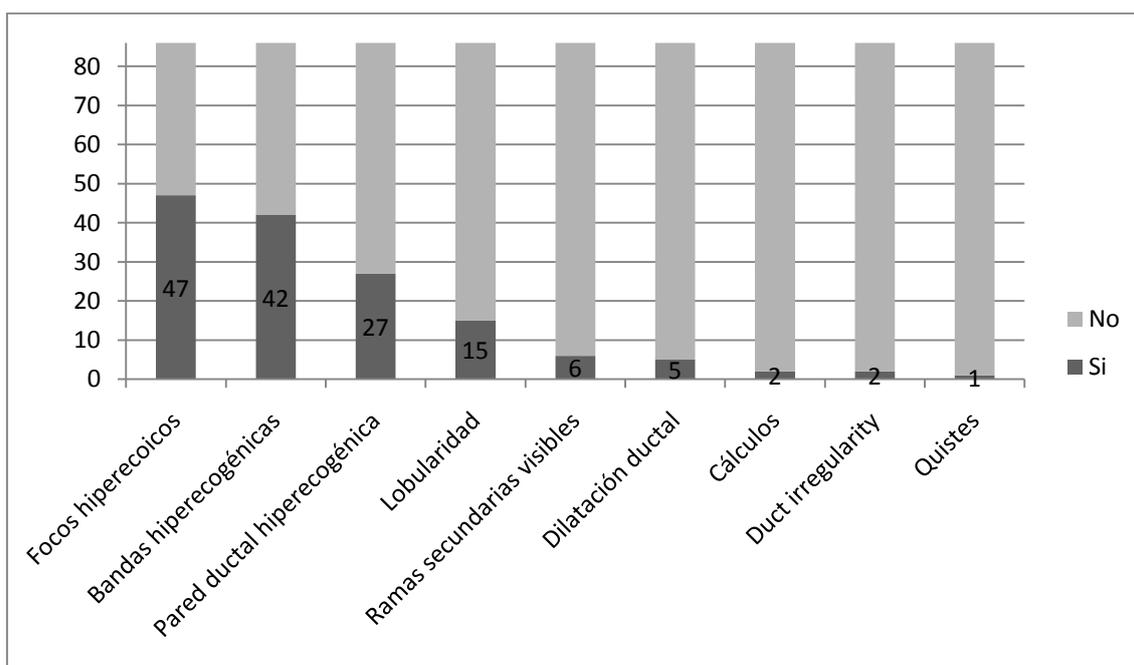
Sólo 33 pacientes no cumplieron ningún criterio de pancreatitis crónica; 9 cumplían un criterio y 16 cumplían 2. Por tanto, 58 pacientes (67,5%) fueron catalogados como “normales” ecoendoscópicamente (0-2 criterios) y formaron el grupo A. 21 (24,4%) cumplían criterios de “posible pancreatitis crónica” (3-4 criterios) y se incluyeron en el grupo B. Los 7 restantes (8,1%) se catalogaron como “probable pancreatitis crónica” ( $\geq 5$  criterios) y configuraron el grupo C. La distribución por grupos se expone en la tabla 2.

**Tabla 2. Número de criterios por paciente y grupos de ecoendoscopia**

Grupo	Grupo A			Grupo B		Grupo C	
	0	1	2	3	4	5	6
<b>Criterios</b>							
<b>Pacientes</b>	33	9	16	15	6	5	2
<b>Total (%)</b>	58 (67,5%)			21 (24,4%)		7 (8,1%)	

Respecto al tipo de criterios encontrados, dos de ellos, focos hiperecoicos y bandas hiperecogénicas, estuvieron presentes en alrededor de la mitad de los casos (54,7 y 48,8% respectivamente). Se objetivó pared del ducto hiperecogénica en casi un tercio (31,4%). El valor absoluto de cada criterio aparece reflejado en la figura 2:

**Figura 2. Pacientes que cumplían cada uno de los criterios ecoendoscópicos**



### 1.9 Estudio nutricional

Aunque el estudio estaba enfocado al diagnóstico de desnutrición, dado que se trata de pacientes diabéticos y por tanto, con un factor de riesgo cardiovascular, en la descripción de algunas variables se hace referencia además a los valores por encima de la normalidad, cuando estos supongan otro factor de riesgo cardiovascular añadido.

Un paciente presentó bajo peso al tener un IMC de 18. Por otro lado, en la muestra 34 pacientes (32,1%) tenían sobrepeso y otros 15 pacientes (14,2%), obesidad.

Respecto a la hemoglobina, dos varones (con Hb 12,1 y 12,8 g/dL) y dos mujeres (con Hb 8,9 y 12,6 g/dL) tenían anemia. Las dos mujeres con anemia (edad 33 y 49 años) presentaban además microcitosis (VCM 70 y 79 respectivamente). Ningún paciente tenía linfocitos bajos.

11 pacientes (10,7%), 5 varones y 6 mujeres, tenían ferritina baja y 6 pacientes la transferrina.

Un paciente tenía niveles bajos de colesterol (72 mg/dL). 28 tenían hipercolesterolemia. Respecto a los triglicéridos, no existe un límite inferior de la normalidad. 5 pacientes tenían niveles elevados.

5 pacientes tenían proteínas totales por debajo de la normalidad. En 50 pacientes (49%) la prealbúmina era patológica mientras que en 48 (47,5%) lo fue la Proteína Transportadora del Retinol. 41 pacientes (40,6%) presentaban niveles patológicos de ambas. La albúmina fue normal en todos los casos.

Respecto a las vitaminas liposolubles, la vitamina A estaba baja en 29 casos (29%) y la vitamina D en 32 (32,3%). La vitamina E fue normal en todos los pacientes. Aunque no se determinó la vitamina K como tal, la actividad de protrombina fue también normal en todos los casos. El ácido fólico era anormalmente bajo en 2 pacientes mientras que la vitamina B<sub>12</sub> era patológica en 10 pacientes.

Un paciente tenía hipocalcemia (7,9 mg/dL), otro hipomagnesemia, 5 hipofosfatemia y 6 niveles bajos de Zinc.

La tabla 3 refleja el número de pacientes con cada valor nutricional alterado.

**Tabla 3. Número de pacientes con cada parámetro nutricional en rango patológico**

Variable	Pacientes por debajo de la normalidad
IMC	1
Hemoglobina	4
Actividad de Protrombina	0
Colesterol	1
Proteínas Totales	5
Albumina	0
Prealbúmina	50
PTR	48
Transferrina	6
Vitamina B <sub>12</sub>	10
Ácido Fólico	2
Vitamina A	29
Vitamina D	32
Vitamina E	0
Calcio	1
Zinc	6
Magnesio	1

La tabla 4 recoge los principales resultados de los puntos 1.7 a 1.9.

**Tabla 4. Estudio de la función exocrina y morfología pancreáticas y estudio nutricional**

<b>Variables</b>	<b>Categoría y/o estadístico</b>	<b>n (%) o media (sd)</b>
<b>Resultados pruebas de función exocrina</b>		
Elastasa fecal (n: 106)	Media (sd)	252,1 (155,9)
	Normal	62 (58,5%)
	Patológico	44 (41,5%)
	- <100	23 (21,7%)
		29 (27,3%)
Test del aliento (n: 95)	Media (sd)	41,7 (9,1%)
	Normal	90 (94,7%)
	Patológico	5 (5,3%)
<b>Resultados de la ecoendoscopia (n:86)</b>		
Número de criterios de P. crónica	0	33 (38,4%)
	1	9 (10,5%)
	2	16 (18,6%)
	3	15 (17,4%)
	4	6 (7%)
	5	5 (5,8%)
	6	2 (2,3%)
Diagnóstico	Normal	58 (67,5%)
	Posible	21 (24,4%)
	Probable	7 (8,1%)
<b>Estudio nutricional</b>		
IMC	Bajo peso	1 (0,9%)
	Normal	56 (52,8%)
	Sobrepeso	34 (32,1%)
	Obesidad	15 (14,2%)
	- Grado 1	11 (10,4%)
	- Grado 2	2 (1,9%)
- Grado 3	2 (1,9%)	
Prealbúmina	Normal	52 (51%)
	Patológica	50 (49%)
Proteína Transportadora de Retinol	Normal	53 (52%)
	Patológica	48 (48%)
Vitamina A	Normal	70 (71%)
	Patológica	29 (29%)
Vitamina D	Normal	67 (67%)
	Patológica	32 (32,3%)

### **1.10 Complicaciones del estudio**

Durante la realización de los 95 test del aliento se detectaron 15 episodios de hipoglucemia en 15 pacientes (15,8%), siendo el 52% de los casos en hombres. En todos los casos la glucemia capilar se situó entre 50 y 70 mg/dl. La edad media de esos pacientes fue de 60,8 años, es decir, casi 14 años mayor que la media del total de la muestra. De los 15 episodios, 5 (33,3%) se detectaron en la muestra basal, 2 (13,3%) en la primera determinación, 4 (26,6%) en la segunda y otros 4 (26,6%) en la tercera. 16 de los 95 pacientes recibían tratamiento con bomba de infusión continua de insulina. 3 de los 5 episodios basales fueron en pacientes con este tipo de tratamiento. Todos los episodios se resolvieron con la aplicación del protocolo previamente establecido (anexo 5). Ningún paciente requirió la administración de glucosa intravenosa ni otras medidas.

No se produjeron complicaciones en relación con el procedimiento endoscópico en sí ni con la sedación administrada para llevarlo a cabo.

## 2. Comparación entre los métodos de medición de la función exocrina pancreática

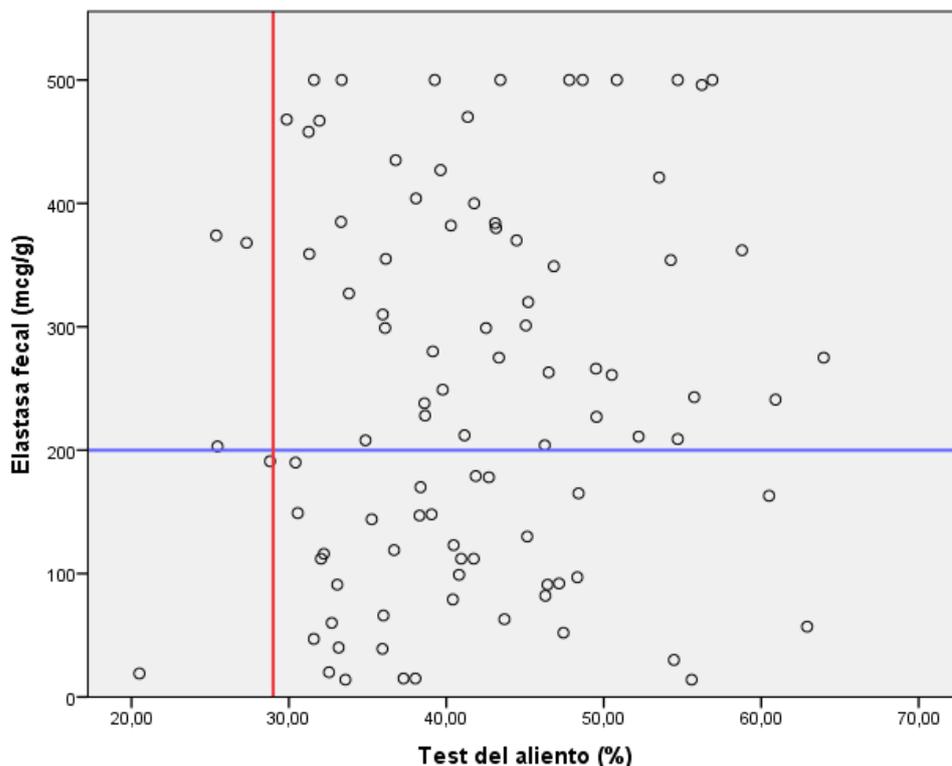
Los 2 test diagnósticos de función exocrina pancreática fueron realizados en 95 pacientes. La concordancia entre ambos test fue nula ( $\kappa$ : -0,005;  $p$ = 0,92) como refleja la tabla 5.

**Tabla 5. Comparación de los resultados de Elastasa fecal y Test del aliento**

		Test del aliento		Total
		Normal	Patológico	
Elastasa fecal	Normal	52 (58%)	3 (60%)	55 (58%)
	Patológica	38 (42%)	2 (40%)	40 (42%)
Total		90 (100%)	5 (100%)	95 (100%)

Para evaluar si con otro punto de corte se hubiesen obtenido resultados distintos se determinó el coeficiente de correlación de Spearman. La correlación entre ambas variables fue muy mala ( $\rho$ : 0,11;  $p$ = 0,31). La figura 3 ilustra la ausencia de correlación.

**Figura 3. Nube de puntos con los resultados de Elastasa fecal y Test del aliento**



La línea roja vertical y la azul horizontal reflejan los puntos de corte para la normalidad del test del aliento y la elastasa fecal respectivamente.

Como consecuencia de la amplia diferencia de resultados patológicos de los dos test de función pancreática exocrina utilizados, y la falta de asociación entre sus niveles, no nos fue posible en este punto determinar la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina.

### 3. Asociación entre función exocrina pancreática y variables demográficas y clínicas

#### 3.1 Función exocrina pancreática y variables demográficas

El valor medio de la elastasa en varones (227,9 mcg/g) fue menor que en mujeres (276,2 mcg/g) pero sin diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,127$ ). La elastasa fecal fue patológica en el 50,9% de los varones frente al 32,1% de las mujeres. La diferencia en este caso sí alcanzó la significación estadística ( $p= 0,049$ ).

Respecto al test del aliento, los varones también tuvieron niveles significativamente menores que las mujeres (39,2% frente a 44,4%,  $p=0,005$ ). De hecho, los 5 pacientes con niveles patológicos eran varones. Pese a ello, el sexo masculino no se asoció por poco ( $p= 0,058$ ) con un test patológico.

La edad media de los pacientes fue similar independientemente del resultado normal o patológico de los test de función exocrina pancreática aunque en el caso de la elastasa fecal, los pacientes con test patológico eran de media 2,2 años mayores que aquellos con test normal.

#### 3.2 Función exocrina pancreática y consumo de tóxicos

Los niveles de elastasa fecal fueron mayores en los no fumadores o exfumadores que en los fumadores activos (266,8 mcg/g frente a 212,9 mcg/g) ( $p=0,092$ ). Además, la mayoría de fumadores (55%) tenían elastasa fecal patológica frente al 36% de no fumadores ( $p=0,079$ ). Las diferencias en ambos casos estuvieron próximas a la significación estadística.

Algo parecido ocurrió con el test del aliento: los no fumadores tuvieron niveles mayores que los fumadores (42,5% frente a 39,6%) pero sin llegar tampoco en este caso a diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,220$ ).

En cuanto al alcohol, la media de elastasa en los consumidores habituales fue 74,5 mcg/g menor que en los no consumidores ( $p=0,054$ ). La mayoría de los que consumían alcohol tuvieron elastasa fecal patológica (60%) frente al 37% entre los no consumidores ( $p=0,062$ ).

El ser consumidor habitual de alcohol tampoco mostró relación con los niveles del test del aliento: 41,9% en no bebedores frente a 40,8% en bebedores ( $p=0,632$ ).

### **3.3 Función exocrina pancreática y variables relacionadas con la diabetes**

No hubo asociación entre el tipo de diabetes y los resultados de los test de función pancreática.

No se detectaron diferencias significativas al comparar la edad al diagnóstico (26,5 frente a 25,8 años;  $p=0,985$ ) o los años de evolución de la diabetes (18,6 frente a 20,8 años;  $p=0,323$ ) entre los pacientes con elastasa normal y elastasa patológica. Con el test del aliento, los pacientes con el test patológico habían sido diagnosticados de la diabetes 10,3 años antes ( $p=0,074$ ). Llevaban además de media 9,2 años más diagnosticados que los que habían obtenido un resultado normal ( $p=0,051$ ). Tampoco en este caso hubo diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes con complicaciones derivadas de la diabetes tuvieron elastasa fecal patológica con mayor frecuencia que aquellos sin complicaciones (59,1% frente a 29%;  $p=0,002$ ) y sus niveles de elastasa fecal fueron de media 109,7 mcg/g menores (IC 95%: 52,3-167,1;  $p<0,001$ ). Respecto al test del aliento, estaba alterado en el 3,8% de los pacientes sin complicaciones y en el 7,1% de los que sí las tenían. No se alcanzó la significación estadística ( $p=0,652$ ).

Los niveles de anticuerpos IA2 y GAD fueron similares en los pacientes con test de función exocrina pancreática normales o alterados.

Con la HbA1c se objetivaron niveles significativamente mayores en los que tenían elastasa fecal patológica frente a los que la tenían normal (8,08 frente a 7,56;  $p=0,010$ ). Además, las variables HbA1c y elastasa fecal se correlacionaron de forma negativa aunque la fuerza de la asociación fue baja ( $r: -0.27$ ;  $p=0,004$ ). Pese a ello, el tener buen o mal control de la diabetes ( $HbA1c < o \geq 7\%$ ), no se asoció con valores normales o anormales de elastasa fecal.

Con el test del aliento no se detectó ninguna asociación entre sus resultados y los de la HbA1c.

### **3.4 Función exocrina pancreática y otras variables clínicas**

No hubo relación entre el diagnóstico previo de otras enfermedades autoinmunes, enfermedad celiaca o la presencia de *Helicobacter pylori*, con los resultados de los test de función exocrina pancreática.

El 28,1% de los pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos tenían elastasa fecal patológica frente al 48,6% de los que los tenían negativos. La diferencia no fue significativa ( $p=0,051$ ). Respecto al test del aliento, sus resultados tampoco fueron influenciados por la presencia o no de anticuerpos antitiroideos.

El consumo de IBP no influyó sobre los resultados de los test de función exocrina pancreática.

### **3.5 Función exocrina pancreática y síntomas digestivos**

No se detectó ninguna asociación entre la presencia de síntomas digestivos (como conjunto y cada uno de ellos por separado) y los niveles patológicos de elastasa fecal. Lo mismo ocurrió con los niveles patológicos del test de aliento.

### **3.6 Asociación entre función exocrina y alteraciones nutricionales**

Los pacientes con peso normal tenían de media niveles mayores de elastasa pancreática que los que tenían sobrepeso u obesidad (280,8 frente a 223,1) con diferencias cercanas a la significación estadística ( $p=0,057$ ). De hecho, solo el 35% de que tenían IMC normal tuvieron elastasa patológica mientras que en el resto, este porcentaje llegó al 49% ( $p=0,148$ ). Con el test del aliento no se objetivaron diferencias reseñables.

La mayoría del resto de alteraciones nutricionales estaban presentes en menos de 10 pacientes por lo que los cálculos estadísticos tendrían poco sentido. Por ello sólo se buscó la asociación entre la función exocrina pancreática y los déficits más prevalentes: prealbúmina, proteína transportadora del retinol y vitaminas A y D.

Los niveles de estos 4 valores fueron similares independientemente del resultado de los test de función exocrina pancreática.

Las tablas 6 y 7 exponen los datos de la asociación entre los test de función exocrina pancreática y variables demográficas, clínicas y marcadores nutricionales. Se resaltan en **negrita** los resultados que alcanzan significación estadística.

**Tabla 6. Asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y marcadores nutricionales con elastasa fecal patológica.**

Variables		Elastasa fecal		p-valor
		Normal	Patológica	
<b>Sociodemográficas y hábitos tóxicos</b>				
Sexo n (%)	Mujer	36 (68%)	17 (32%)	<b>0,049</b>
	Hombre	26(49%)	27 (51%)	
Edad (años)	Media (sd)	45,1 (11,7)	47,3 (11,8)	0,350
Tabaquismo	No	49 (64%)	28 (36%)	0,079
	Sí	13 (45%)	16 (55%)	
Alcohol	No	54 (63%)	32 (37%)	0,062
	Sí	8 (40%)	12 (60%)	
<b>Tipo y evolución de la diabetes</b>				
Diagnóstico	LADA	4 (57%)	3 (43%)	0,940
	Tipo 1	58 (59%)	41(41%)	
Edad al diagnóstico (años)	Media (sd)	26,5 (12,9)	26,5 (13,8)	0,985
Años de evolución (años)	Media (sd)	18,6 (9,9)	20,8 (11,1)	0,323
Complicaciones de la diabetes	No	44 (71%)	18 (29%)	<b>0,002</b>
	Sí	18 (41%)	26 (59%)	
Anticuerpos positivos	Ac IA2	3 (50%)	3 (50%)	0,679
	Ac GAD	27 (64%)	15 (36%)	
HbA1c	Media (sd)	7,6 (0,9)	8,1 (1,1)	<b>0,010</b>
	Buen control	13 (59%)	9 (41%)	0,949
	Mal control	49 (58%)	35 (42%)	
<b>Otros datos clínicos</b>				
Otras enf. autoinmunes	No	36 (56%)	28 (44%)	0,563
	Sí	26 (62%)	16 (38%)	
Anticuerpos tiroideos	Normales	37 (51%)	35 (49%)	0,051
	Elevados	23 (72%)	9 (28%)	
Helicobacter pylori	Negativo	38 (59%)	26 (41%)	0,393
	Positivo	15 (50%)	15 (50%)	
Consumo de IBP	No	56 (58%)	41 (42%)	0,732
	Sí	6 (67%)	3 (33%)	
<b>Síntomas digestivos</b>				
Sintomáticos	No	34 (52%)	31 (48%)	0,104
	Sí	28 (68%)	13 (32%)	
	Dispepsia	22 (65%)	12 (35%)	0,372
	Diarrea	4 (67%)	2 (33%)	1,000
	Dolor abd.	4 (80%)	1 (20%)	0,400
<b>Estudio nutricional</b>				
IMC	Media (sd)	24,8 (4,0)	25,9 (5,0)	0,183
	<30	37 (65%)	20 (35%)	0,148
	≥30	25 (51%)	24 (49%)	
Prealbúmina	Normal	30 (58%)	22 (42%)	0,813
	Patológica	30 (60%)	20 (40%)	
Prot. Transportadora de Retinol	Normal	29 (55%)	24 (45%)	0,428
	Patológica	30 (63%)	18 (37%)	
Vitamina A	Normal	40 (57%)	30 (43%)	0,651
	Patológica	18 (62%)	11 (38%)	
Vitamina D	Normal	43 (64%)	24 (36%)	0,102
	Patológica	15 (47%)	17 (53%)	

**Tabla 7. Asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y marcadores nutricionales con test del aliento patológico.**

Variables		Test del aliento		p-valor
		Normal	Patológica	
<b>Sociodemográficas y hábitos tóxicos</b>				
Sexo n (%)	Mujer	45 (100%)	0 (0%)	0,058
	Hombre	45 (90%)	5 (10%)	
Edad (años)	Media (sd)	45,9 (11,9)	44,8 (8,5)	0,787
Tabaquismo	No	66 (97%)	2 (3%)	0,137
	Sí	24 (89%)	3 (11%)	
Alcohol	No	73 (96%)	3 (4%)	0,260
	Sí	17 (90%)	2 (10%)	
<b>Tipo y evolución de la diabetes</b>				
Diagnóstico	LADA	7 (100%)	0 (0%)	1,000
	Tipo 1	83 (94%)	5 (6%)	
Edad al diagnóstico (años)	Media (sd)	26,7 (13,3)	16,4 (6,0)	0,074
Años de evolución (años)	Media (sd)	19,2 (10,3)	28,4 (8,2)	0,051
Complicaciones de la diabetes	No	51 (96%)	2 (4%)	0,652
	Sí	39 (93%)	3 (7%)	
Anticuerpos positivos	Ac IA2	6 (100%)	0 (0%)	1,000
	Ac GAD	36 (97%)	1 (3%)	
HbA1c	Media (sd)	7,6 (0,9)	8,1 (1,1)	0,854
	Buen control	20 (95%)	1 (5%)	1,000
	Mal control	70 (95%)	4 (5%)	
<b>Otros datos clínicos</b>				
Otras enf. autoinmunes	No	54 (91%)	5 (9%)	0,153
	Sí	36 (100%)	0 (0%)	
Anticuerpos tiroideos	Normales	61 (92%)	5 (8%)	0,317
	Elevados	27 (100%)	0 (0%)	
Helicobacter pylori	Negativo	55 (95%)	3 (5%)	1,000
	Positivo	27 (96%)	1 (4%)	
Consumo de IBP	No	82 (94%)	5 (6%)	1,000
	Sí	8 (100%)	0 (0%)	
<b>Síntomas digestivos</b>				
Sintomáticos	No	56 (95%)	3 (5%)	1,000
	Sí	34 (94%)	2 (6%)	
	Dispepsia	28 (93%)	2 (7%)	0,649
	Diarrea	6 (100%)	0 (0%)	1,000
	Dolor abd.	4 (100%)	0 (0%)	1,000
<b>Estudio nutricional</b>				
IMC	Media (sd)	25,2 (4,5)	26,3 (3,7)	0,358
	<30	48 (96%)	2 (4%)	0,665
	≥30	42 (93%)	3 (7%)	
Prealbúmina	Normal	47 (93%)	2 (7%)	0,671
	Patológica	43 (96%)	3 (4%)	
Prot. Transportadora Retinol	Normal	48 (94%)	3 (6%)	1,000
	Patológica	42 (96%)	2 (4%)	
Vitamina A	Normal	62 (94%)	4 (6%)	1,000
	Patológica	25 (96%)	1 (4%)	
Vitamina D	Normal	60 (95%)	3 (5%)	0,649
	Patológica	27 (93%)	2 (7%)	

### 3.7 Regresión logística para riesgo de pruebas de función exocrina pancreática alteradas.

Inicialmente se realizó un análisis de regresión logística univariante de las variables explicativas para riesgo de elastasa fecal patológica. En el caso del test del aliento, dado el escaso número de pacientes con test patológico y la ausencia de casos anormales en alguna de las categorías, se consideró que la regresión logística carecería de sentido. La tabla 8 muestra los resultados de este apartado.

**Tabla 8. Regresión logística univariante para riesgo de elastasa fecal patológica**

Variables		OR (95% IC)	p-valor
<b>Sociodemográficas y hábitos tóxicos</b>			
Sexo	Mujer	Referencia	
	Hombre	2,20 (1,00-4,84)	0,050
Edad (años)		1,02 (0,98-1,05)	0,347
Tabaquismo	No	Referencia	
	Sí	2,15 (0,90-5,12)	0,083
Alcohol	No	Referencia	
	Sí	2,53 (0,93-6,85)	0,068
<b>Tipo y evolución de la diabetes</b>			
Diagnóstico	LADA	Referencia	
	Tipo 1	0,94 (0,20-4,44)	0,940
Edad al diagnóstico		1,00 (0,97-1,03)	0,981
Años de evolución		1,02 (0,98-1,06)	0,279
Complicaciones	No	Referencia	
	Sí	3,53 (1,56-7,96)	<b>0,002</b>
Anticuerpos positivos	Ac IA2	1,57 (0,30-8,18)	0,594
	Ac GAD	0,76 (0,33-1,71)	0,501
HbA1c		1,76 (1,15-2,71)	<b>0,010</b>
	<7%	Referencia	
	≥7%	1,03 (0,40-2,68)	0,949
	<8,5%	Referencia	
	≥8,5	4,49 (1,66-12,18)	<b>0,003</b>
<b>Otros datos</b>			
Otras enf. autoinmunes	No		
	Sí	0,79 (0,36-1,75)	0,564
Anticuerpos tiroideos	Normales		
	Elevados	0,41 (0,17-1,02)	0,054
IMC		1,07 (0,98-1,17)	0,144
	<30	Referencia	
	≥30	1,78 (0,81-3,88)	0,149

El sexo masculino incrementaba el riesgo de tener elastasa fecal patológica en 2,2 veces (IC 95%; 1-4,84;  $p=0,050$ ), mientras que la edad no se asoció con un mayor riesgo.

El consumo de tabaco y alcohol no mostraron ser factor de riesgo para tener una elastasa fecal alterada aunque en ambos casos estuvieron próximos a la significación estadística.

Respecto a datos relacionados con el tipo, evolución y control de la diabetes, la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes se asoció con aumento de riesgo en 3,53 veces (1,56-7,96;  $p=0,002$ ) de tener un resultado anormal. Además, por cada punto que aumentaba la HbA1c se observó un aumento del riesgo en 1,76 veces (1,15-2,71;  $p=0,10$ ). Al categorizar esta variable utilizando el punto de corte del 7% (considerando buen control niveles menores de esta cifra y mal control al resto), no se comprobó mayor riesgo de resultado patológico entre los que tenían mal control. Sin embargo, al utilizar como punto de corte 8,5%, los diabéticos con niveles superiores a esa cifra tenían 4,49 veces más riesgo de tener elastasa patológica (1,66-12,18;  $p=0,003$ ).

Al analizar otros datos clínicos, la presencia de anticuerpos tiroideos elevados estuvo cerca de mostrarse como factor de protección frente a elastasa fecal patológica (OR: 0,41. IC 95%: 0,17-1,02;  $p=0,054$ ).

Todos aquellos valores que obtuvieron una  $p<0,10$  fueron incluidos en el análisis multivariante: sexo, consumo de tabaco y alcohol, complicaciones de la diabetes, niveles de HbA1c (con punto de corte en 8,5%) y anticuerpos tiroideos.

De todos ellos, solo se mantuvieron como factor de riesgo independiente para tener elastasa fecal patológica, la presencia de complicaciones con OR: 3,41 (1,32-8,84;  $p=0,012$ ) y los niveles de HbA1c  $\geq 8,5\%$  con OR: 3,47 (1,13-10,61;  $p=0,029$ ).

La tabla 9 expone estos datos.

**Tabla 9. Regresión logística multivariante para riesgo de elastasa fecal patológica**

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>OR (95% IC)</b>	<b>p-valor</b>
Sexo	Mujer	Referencia	
	Hombre	2,11 (0,81-5,52)	0,129
Tabaquismo	No	Referencia	
	Sí	1,86 (0,68-5,01)	0,230
Alcohol	No	Referencia	
	Sí	1,91 (0,57-6,45)	0,296
Complicaciones	No	Referencia	
	Sí	3,41 (1,32-8,84)	<b>0.012</b>
HbA1c	<8,5%	Referencia	
	≥8,5%	3,47 (1,13-10,61)	<b>0.029</b>
Ac tiroideos	No	Referencia	
	Sí	0,42 (0,14-1,22)	0,108

## **4. Asociación entre hallazgos ecoendoscópicos y variables demográficas y clínicas**

### **4.1 Morfología pancreática y variables demográficas**

La distribución de hombres y mujeres fue similar en los 3 grupos de pacientes, según el resultado de la ecoendoscopia. Los 3 grupos también fueron similares en cuanto a edad media. Aunque se observó un incremento progresivo lineal, las diferencias entre los 3 grupos no fueron significativas ( $p=0,306$ ).

### **4.2 Morfología pancreática y hábitos tóxicos**

Ni el consumo de tabaco ni el de alcohol se asociaron con la pertenencia a un grupo concreto.

### **4.3 Morfología pancreática y variables relacionadas con la diabetes**

El porcentaje de pacientes con cada tipo de diabetes fue similar en los 3 grupos. No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos al analizar: edad al diagnóstico, años de evolución de la enfermedad y niveles de hemoglobina glicosilada.

Asimismo, el porcentaje de pacientes con complicaciones derivadas de la diabetes o con anticuerpos IA2 y GAD positivos no difirió entre los tres grupos.

### **4.4 Morfología pancreática y otras variables clínicas**

Los tres grupos ecoendoscópicos tenían similar proporción de pacientes con diagnóstico previo de otras enfermedades autoinmunes, con consumo de IBP y con presencia de *Helicobacter pylori* o de anticuerpos tiroideos.

### **4.5 Morfología pancreática y síntomas digestivos**

Los tres grupos mostraron un porcentaje similar de pacientes con síntomas digestivos, al analizar éstos en su conjunto, o cada uno de ellos por separado.

#### **4.6 Morfología pancreática y alteraciones nutricionales**

El IMC fue similar en los 3 grupos y lo mismo ocurrió con el porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad.

Al igual que en el caso de la comparativa de la función exocrina pancreática y las alteraciones nutricionales, solo se buscó la asociación con los déficits más prevalentes: prealbúmina, proteína transportadora del retinol, vitamina A y vitamina D. Los porcentajes de pacientes con estos 4 valores alterados fueron similares en cada uno de los grupos basados en los hallazgos ecoendoscópicos.

Los resultados numéricos de las comparaciones de los apartados 4.1 a 4.6 se expresan en la tabla 10.

**Tabla 10. Asociación entre variables sociodemográficas, clínicas y marcadores nutricionales con los hallazgos ecoendoscópicos.**

Variables		Grupo según ecoendoscopia			p-valor	
		Grupo A	Grupo B	Grupo C		
<b>Sociodemográficas y hábitos tóxicos</b>						
Sexo n (%)	Mujer	30 (72%)	9 (21%)	3 (7%)	0,743	
	Hombre	28 (64%)	12 (27%)	4 (9%)		
Edad (años)	Media (sd)	44,9 (10,7)	47,6 (12,4)	51,4 (10,0)	0,306	
Tabaquismo	No	43 (66%)	17 (26%)	5 (8%)	0,795	
	Sí	15 (71%)	4 (19%)	2 (10%)		
Alcohol	No	47 (67%)	17 (24%)	6 (9%)	0,954	
	Sí	11 (69%)	4 (25%)	1 (6%)		
<b>Tipo y evolución de la diabetes</b>						
Diagnóstico	LADA	6 (86%)	0 (0%)	1 (14%)	0,274	
	Tipo 1	52 (66%)	21 (26%)	6 (8%)		
Edad al diagnóstico (años)	Media (sd)	26,1 (11,8)	24,5 (15,6)	31,3 (15,0)	0,432	
Años de evolución (años)	Media (sd)	18,8 (9,1)	23,1 (12,8)	20,1 (7,4)	0,540	
Complicaciones	No	33 (72%)	8 (17%)	5 (11%)	0,204	
	Sí	25 (63%)	13 (32%)	2 (5%)		
Anticuerpos positivos	Ac IA2	5 (83%)	0 (0%)	1 (17%)	0,298	
	Ac GAD	24 (65%)	9 (24%)	4 (11%)		
HbA1c	Media (sd)	7,7 (1,1)	7,8 (1,0)	7,8 (1,0)	0,897	
	Buen control	14 (70%)	5 (25%)	1 (5%)		0,842
	Mal control	44 (67%)	16 (24%)	6 (9%)		
<b>Otros datos clínicos</b>						
Otras enf. autoinmunes	No	33 (62%)	15 (28%)	5 (10%)	0,430	
	Sí	25 (76%)	6 (18%)	2 (6%)		
Anticuerpos tiroideos	Normales	39 (67%)	16 (28%)	3 (5%)	0,328	
	Elevados	19 (73%)	4 (15%)	3 (12%)		
Helicobacter pylori	Negativo	32 (61%)	16 (31%)	4 (8%)	0,132	
	Positivo	22 (78%)	3 (11%)	3 (11%)		
Consumo de IBP	No	55 (70%)	17 (22%)	6 (8%)	0,154	
	Sí	3 (38%)	4 (50%)	1 (12%)		
<b>Síntomas digestivos</b>						
Sintomáticos	No	35 (66%)	12 (23%)	6 (11%)	0,380	
	Sí	23 (70%)	9 (27%)	1 (3%)		
	Dispepsia	20 (74%)	6 (22%)	1 (4%)	0,526	
	Diarrea	4 (66%)	1 (17%)	1 (17%)	0,692	
	Dolor abd.	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	0,437	
<b>Estudio nutricional</b>						
IMC	Media (sd)	25,6 (5,2)	24,1 (2,7)	27,3 (2,4)	0,100	
	<30	30 (68%)	13 (30%)	1 (2%)		0,091
	≥30	28 (67%)	8 (19%)	6 (14%)		
Prealbúmina	Normal	29 (66%)	10 (23%)	5 (11%)	0,525	
	Patológica	29 (69%)	11 (26%)	2 (5%)		
Prot. T. Retinol	Normal	30 (67%)	10 (22%)	5 (11%)	0,543	
	Patológica	28 (68%)	11 (27%)	2 (5%)		
Vitamina A	Normal	39 (65%)	15 (25%)	66 (10%)	0,638	
	Patológica	17 (74%)	5 (22%)	1 (4%)		
Vitamina D	Normal	38 (67%)	17 (30%)	2 (3%)	0,175	
	Patológica	19 (73%)	4 (15%)	3 (11%)		

#### 4.7 Regresión logística para riesgo de ecoendoscopia patológica

Para conseguir suficiente potencia, dado que en uno de los grupos solo había 7 pacientes, se fusionaron los grupos B y C para el análisis de regresión logística univariante.

Ninguna de las variables analizadas se asoció con mayor riesgo de tener  $\geq 3$  criterios de pancreatitis crónica en la ecoendoscopia. Los resultados se exponen en la tabla 11.

**Tabla 11. Regresión logística univariante para riesgo de tener  $\geq 3$  criterios ecoendoscópicos**

Variables		OR (95% IC)	p-valor
<b>Sociodemográficas y hábitos tóxicos</b>			
Sexo	Mujer	Referencia	
	Hombre	1,43 (0,58-3,54)	0,442
Edad (años)		1,03 (0,99-1,08)	0,153
Tabaquismo	No	Referencia	
	Sí	0,78 (0,27-2,30)	0,654
Alcohol	No	Referencia	
	Sí	2,86 (0,44-18,49)	0,269
<b>Tipo y evolución de la diabetes</b>			
Diagnóstico	LADA	Referencia	
	Tipo 1	3,12 (0,36-27,22)	0,304
Edad al diagnóstico		1,00 (0,97-1,04)	0,966
Años de evolución		1,04 (0,99-1,08)	0,130
Complicaciones	No	Referencia	
	Sí	1,52 (0,62-3,77)	0,363
Anticuerpos positivos	Ac IA2	0,38 (0,42-3,40)	0,385
	Ac GAD	1,16 (0,46-2,88)	0,756
HbA1c		1,08 (0,70-1,67)	0,720
	<7%	Referencia	
	$\geq 7\%$	1,17 (0,39-3,45)	0,781
<b>Otros datos</b>			
Otras enf. autoinmunes	No		
	Sí	0,53 (0,20-1,39)	0,197
Anticuerpos tiroideos	Normales		
	Elevados	0,76 (0,27-2,11)	0,593
IMC		0,96 (0,87-1,07)	0,495
	<30	Referencia	
	$\geq 30$	1,07 (0,44-,64)	0,881

## 5. Asociación entre función exocrina y hallazgos endoscópicos

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la elastasa fecal entre los 3 grupos según la ecoendoscopia ( $p=0,038$ ). No se observaron estas diferencias con el test del aliento. La tabla 12 muestra estos datos.

**Tabla 12. Valores de los test de función exocrina según el número de criterios ecoendoscópicos**

Variable		Grupo según ecoendoscopia			p-valor
		Grupo A	Grupo B	Grupo C	
Elastasa fecal	Mediana (IQR)	206 (280)	301 (284)	280 (224)	0,038
Test del aliento	Mediana (IQR)	39,8 (13,5)	40,9 (12,9)	45,2 (23,8)	0,612

IQR: rango Intercuartílico

Como en las comparaciones de apartados previos, para conseguir más potencia estadística, se fusionaron los grupos B y C.

La siguiente tabla compara los resultados cualitativos de ambos test de función exocrina con los de la ecoendoscopia.

**Tabla 13. Comparativa de los test de función exocrina pancreática con los hallazgos morfológicos de la ecoendoscopia.**

		Criterios ecoendoscópicos		p-valor
		0-2	$\geq 3$	
<b>Elastasa fecal</b>	Normal	30 (60%)	20 (40%)	0,083
	Patológica	28 (78%)	8 (22%)	
<b>Test del aliento</b>	Normal	56 (68%)	26(32%)	0,593
	Patológico	2 (50%)	2 (50%)	
	n (%)	58 (67%)	28 (33%)	

## 6. Síntesis de resultados

El actual estudio revela que el 41,5% de nuestra muestra de diabéticos tipo 1 tenía niveles bajos de elastasa fecal (<200 mcg/g) y más de la mitad de ellos, el 21,7% incluso por debajo de 100 mcg/g. El porcentaje de pacientes con test del aliento <29%, fue mucho menor, llegando solo al 5,4%. La concordancia y correlación de resultados entre ambos test fue muy mala.

Los niveles patológicos de elastasa fecal fueron significativamente más frecuentes en varones, en pacientes con complicaciones derivadas de la diabetes y en pacientes con mal control glucémico. Sin alcanzar la significación estadística, también se asociaron con mayor edad, consumo de tabaco o alcohol, más años de evolución de la diabetes y con el sobrepeso u obesidad. La presencia de anticuerpos tiroideos se asoció con normalidad de la elastasa en heces. Al realizar el análisis de regresión logística, únicamente se mantuvieron como factores independientes relacionados con elastasa fecal patológica, el mal control glucémico y la presencia de complicaciones relacionadas con la diabetes.

Respecto al test del aliento, los resultados patológicos fueron más frecuentes en pacientes con debut de la enfermedad a edad más joven y en aquellos con más años de evolución aunque sin alcanzar significación estadística. Aunque los varones tuvieron niveles significativamente más bajos y los 5 casos patológicos fueron en varones, el sexo masculino no se asoció por poco con test del aliento patológico. Así mismo obtuvimos también tendencia a la significación estadística con el consumo de tabaco.

Casi 1/3 de los pacientes tenía cambios significativos en la ecoestructura del páncreas, característicos de pancreatitis crónica posible o probable. Especialmente frecuentes fueron los focos y las bandas hiperecogénicos, presentes en alrededor del 50% de los casos. Ninguna variable de las analizadas se asoció con la presencia de estos cambios. El resultado de los test de función exocrina no pareció verse influenciado por el resultado de la ecoendoscopia.

El 38,7% de los pacientes presentaban síntomas dispépticos, diarrea o dolor abdominal. Su presencia no se asoció con ninguna variable de las analizadas.

Las alteraciones nutricionales fueron frecuentes en la muestra. Casi la mitad sufrían sobrepeso o eran obesos. 28 pacientes (26,1%) tenían hipercolesterolemia y 5 (4,7%), hipertrigliceridemia. Lo más llamativo fueron los niveles bajos de prealbúmina y de proteína transportadora del retinol, presentes en casi la mitad de los pacientes. La albúmina fue normal en todos los casos. Otras alteraciones menos frecuentes fueron el déficit de vitamina A y el de vitamina D (29 y 32% respectivamente). Las alteraciones nutricionales no se asociaron con los resultados de los test de función exocrina pancreática ni con los de la ecoendoscopia.

## F. DISCUSIÓN

La función exocrina pancreática en pacientes diabéticos tipo 1 ha sido estudiada con anterioridad a nuestro estudio mediante elastasa fecal. La tabla 14 expone los resultados obtenidos en los estudios principales.

**Tabla 14. Niveles patológicos de elastasa fecal en diabéticos tipo 1**

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>% EF &lt; 200 mcg/g</b>
Hardt <sup>44</sup>	2000	39	56,7
Icks <sup>45</sup>	2001	112	54,5
Hardt <sup>65</sup>	2003	323	51,1
Cavalot <sup>47</sup>	2004	37	56,8
Cavalot <sup>49</sup>	2006	66	25,8
Vujasinovich <sup>66</sup>	2013	50	6

EF: elastasa fecal

Nuestros resultados, con un 41,5% de pacientes con niveles <200 mcg/g, son algo menores que los obtenidos en la mayoría de estudios previos aunque superiores a los de Cavalot et al. en 2006 <sup>49</sup> y a los de Vujasinovich <sup>66</sup>. Llamamos la atención las marcadas diferencias obtenidas entre los últimos estudios publicados. Especialmente llamativos son los resultados de Vujasinovich <sup>66</sup>, muy lejos de los demás. Estas diferencias no son explicables por la utilización de diferentes métodos diagnósticos pues en todos los casos se utilizó, como en nuestro estudio, el mismo kit (ScheBo Pancreatic Elastase 1 ELISA kit. Giessen. Alemania). Vujasinovich <sup>66</sup> especula que sus resultados podrían deberse a los estrictos criterios de exclusión que utilizó: menores de 18 años o mayores de 75; diagnóstico hacía menos de 5 años; consumo de alcohol >20 g/día; cirugía abdominal; otras causas de malabsorción conocidas; enfermedades autoinmunes; tumores; síndrome de intestino corto; enfermedad inflamatoria intestinal; y pruebas de función hepática alteradas. Casi todos esos criterios son compartidos con el actual estudio, pero entre nuestros pacientes hubo 4 diagnosticados hacía menos de 5 años y 5 consumían más de 40 g/día de etanol. El bajo número de pacientes afectado por cualquiera de estas circunstancias hace improbable que ésta sea la causa de la diferencia, al menos la única en nuestro caso. Además nosotros no observamos una asociación entre la duración de la enfermedad o

el consumo de alcohol y los niveles de elastasa fecal, si bien en el caso del alcohol la diferencia está próxima a la significación estadística.

La variabilidad inter-ensayo tampoco podría justificar las diferencias pues este test tiene un coeficiente de variabilidad inter e intra-ensayo del 7,6 y 5,6% respectivamente, según recoge su manual de usuario<sup>67</sup>. El mismo Cavalot<sup>49</sup> refiere haber realizado determinaciones repetidas en 50 diabéticos tipo 1, tras un intervalo de 4 meses, sin haber obtenido diferencias significativas entre los valores de ambas determinaciones y con una alta correlación entre ambas ( $r=0,85$ ).

En nuestra muestra los varones tuvieron niveles más bajos de elastasa fecal que las mujeres, y el sexo masculino incrementaba el riesgo de tener un valor patológico en 2,2 veces. Estos datos concuerdan con los publicados por Icks<sup>45</sup> y por Rathmann<sup>46</sup>. Al analizar las causas de esta diferencia, se ha especulado que podría deberse a un mayor consumo de alcohol en los primeros. En cualquier caso, en el análisis multivariante, el sexo no apareció como variable determinante en los niveles de elastasa fecal.

Es conocido que los niveles de HbA1c reflejan la glucemia media de los últimos meses y su valor tiene un fuerte valor predictivo de complicaciones de la diabetes<sup>64</sup>. En nuestro estudio los niveles bajos de elastasa fecal se asociaron con valores altos de HbA1c y con la presencia de complicaciones de la diabetes, indicando probablemente que el mal control de la diabetes a corto y largo plazo está involucrado en la patogenia de esta alteración. En estudios previos<sup>45,47</sup>, el mal control glucémico también se mostró como marcador independiente de elastasa fecal patológica. Lo mismo se ha descrito con los niveles bajos de Péptido C<sup>47</sup> (como marcador de reserva insulínica). En nuestro caso los niveles de Péptido C no se analizaron porque el 87% de los pacientes tenían niveles indetectables con la técnica utilizada.

Cavalot describió en 2004 una correlación inversa entre la duración de la diabetes y los niveles de elastasa fecal<sup>47</sup>. En ese estudio todos los pacientes con >15 años de duración de la enfermedad tenían elastasa patológica. En nuestro caso no se confirman estos datos. De hecho, de los 64 pacientes de nuestra muestra con >15 años de evolución de la diabetes, solo 30 (46,9%) tenían elastasa patológica (y no había diferencias significativas respecto al porcentaje en los de menos tiempo de evolución,

33,3%). La explicación a ello podría ser que, más que una larga duración de la diabetes, lo que provocaría el déficit de secreción de elastasa pancreática sería el mal control de la misma.

Respecto a la trascendencia de la alteración en los niveles de elastasa fecal, como se indicó con anterioridad, Hardt <sup>48</sup> objetivó esteatorrea en el 60% de diabéticos tipo 1 con elastasa patológica. Además Cavalot<sup>49</sup> mostró que el 28,8% de los diabéticos tenían esteatorrea y que ésta se correlacionaba de forma inversa con los niveles de elastasa fecal ( $r=-0,42$ ). 23 pacientes de nuestra muestra tenían elastasa fecal  $<100$  mcg/g, lo cual es altamente indicativo de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica. Aunque nosotros no hemos realizado una determinación de grasa en heces, la presencia de esteatorrea en nuestros pacientes con elastasa fecal patológica es improbable dada la ausencia de asociación entre niveles patológicos de elastasa fecal y la presencia de síntomas digestivos o datos de malnutrición. Llamativamente solo 2 pacientes con elastasa fecal alterada referían diarrea.

Algunos autores dudan sobre la utilidad de la elastasa fecal en diabéticos. Hahn et al.<sup>68</sup> realizaron determinaciones de elastasa fecal, test de secretina-ceruleína y determinación de grasa en heces en 33 diabéticos tipo 1. El porcentaje de resultados patológicos de elastasa fecal fue del 45,5% y el del test de secretina-ceruleína, del 33,3%, pero utilizando como referencia este último, la elastasa fecal obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 55, 59, 40 y 72% respectivamente. 66,7% de los pacientes tuvieron esteatorrea pero no hubo tampoco en este caso buena correlación con los valores de elastasa fecal, que obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 41, 45, 60 y 28%. En la tabla 15 se exponen los resultados de este estudio con las comparaciones entre los diferentes test.

**Tabla 15. Comparativa de Elastasa Fecal, Test de Secretina-Ceruleína y Coeficiente de Absorción de Grasa en Diabéticos Tipo 1<sup>68</sup>**

		Elastasa Fecal		p- valor
		Normal	Patológica	
SCT	Normal	13 (59%)	9 (41%)	0,458
	Patológica	5 (45%)	6 (54%)	
Excreción fecal*	Normal	5 (45%)	6 (54%)	0,458
	Patológico	13 (59%)	9 (41%)	
n (%)		18 (55%)	15 (45%)	

SCT: test de secretina-ceruleína

\* Van deKamer

A pesar de los malos resultados de sensibilidad y especificidad de la elastasa fecal, este estudio confirma un alto porcentaje de resultados patológicos de este test en diabéticos tipo 1 (45%) y una afectación de la función exocrina pancreática también en un número significativo de casos: 1/3 si lo analizamos con el test de secretina-ceruleína y 2/3 si analizamos la excreción fecal patológica de grasa.

El test de la elastasa fecal había sido comparado frente al test de secretina-ceruleína<sup>32,69</sup> y frente al test de secretina-colecistoquinina<sup>33</sup> con anterioridad en otros cuadros clínicos que cursan con insuficiencia pancreática exocrina. La tabla 16 resume los resultados de sensibilidad y especificidad obtenidos en todas las comparaciones para un valor límite de la normalidad de elastasa de 200 mcg/g.

**Tabla 16. Estudios de sensibilidad y especificidad de la elastasa fecal**

Autor	Tipo de pacientes	Test de referencia	S	E	Sensibilidad según grado de IPE		
					Leve	Moderada	Grave
Löser C <sup>32</sup>	Pancreatitis crónica	Secretina-ceruleína	93%	93%	63%	100%	100%
Walkowiak J <sup>33</sup>	Fibrosis quística	Secretina-colecistoquinina	89,3%	NR	25%	100%	100%
Lüth S <sup>69</sup>	Malabsorción	Secretina-ceruleína	84%	57%	65%	86%	100%
Hahn JU <sup>68</sup>	Diabéticos tipo 1	Secretina-ceruleína	55%	59%	NR	NR	NR

IPE: insuficiencia pancreática exocrina

S: sensibilidad

E: especificidad

NA: no reflejado

A diferencia de los buenos datos de especificidad obtenidos por Löser en el primer estudio, Lüth observó una baja especificidad del test de elastasa fecal, lo cual hace que alcance en ese estudio un valor predictivo positivo de tan solo el 50%.

Una posible explicación a los diferentes resultados obtenidos en los estudios que comparan la elastasa fecal con un test considerado como patrón oro, es la población en la que fueron realizados. Así, el estudio de Walkowiak fue realizado en pacientes con fibrosis quística mientras el de Löser lo fue en pacientes con pancreatitis crónica confirmada con pruebas de imagen (tomografía computarizada y/o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) y el de Lüth fue en pacientes con clínica de malabsorción (diarrea, pérdida de peso, meteorismo, dolor abdominal, síntomas dispépticos y sospecha de insuficiencia exocrina pancreática). Peores aún son los resultados obtenidos por Hahn en diabéticos. Por tanto, cabe la posibilidad de que la aplicación de este test a pacientes sin una patología ya conocida que afecte al páncreas exocrino, como la fibrosis quística o la pancreatitis crónica, pueda modificar la validez de la prueba.

En la práctica clínica son de mayor interés los conceptos de valor predictivo positivo y negativo, es decir, el porcentaje de sujetos enfermos o sanos entre todos los que tuvieron un resultado positivo o negativo del test. Es conocido que el valor predictivo de un test está muy influenciado por la prevalencia. Cuando la prevalencia de una enfermedad es baja, el valor predictivo positivo será también bajo, más aún si la especificidad es subóptima. Esta podría ser una de las explicaciones al alto número de pacientes con elastasa patológica sin, aparentemente, otros datos indicativos de insuficiencia pancreática exocrina.

Para tratar de esclarecer el significado clínico de la elastasa fecal patológica en los diabéticos tipo 1, nosotros complementamos el análisis de la función exocrina pancreática con el test del aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG. Tras revisar la literatura, se trata de la primera vez en la que se utiliza este test para analizar la función exocrina pancreática en diabéticos. El test del aliento con  $^{13}\text{C}$ -MTG, como se indicó previamente, ha sido validado recientemente<sup>31</sup> comparándolo con el coeficiente de absorción de grasa. Con este test solo obtuvimos un 5,3% de resultados anormales. El sexo masculino no se

asoció por poco ( $p= 0,058$ ) a un test patológico, probablemente por el bajo número total de pacientes con test alterado. Algo semejante ocurrió con la edad al diagnóstico o los años de evolución de la diabetes. A diferencia de lo ocurrido con la elastasa fecal, ni la hemoglobina glicosilada ni la presencia de complicaciones alcanzaron la significación estadística.

Para evitar errores en la interpretación de los resultados se hizo especial hincapié en la preparación que debían realizar los pacientes antes del test. Por otro lado, aunque los resultados del test eran enviados desde el laboratorio que lo comercializa, todas las curvas de recuperación de  $^{13}\text{CO}_2$  fueron revisadas y, de hecho, uno de los test fue repetido.

La comparación de resultados de ambos test obtuvo resultados inesperados. Además de una mala concordancia, la correlación entre los valores de los 2 test fue nula, lo cual descarta que la utilización de otros puntos de corte para la normalidad pudiera mejorar los datos de concordancia. Esta llamativa divergencia de resultados entre los 2 test de función exocrina pancreática utilizados no nos permite inferir ninguna conclusión en cuanto a la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en nuestra población de diabéticos tipo 1.

Ambos test han sido comparados recientemente utilizando el coeficiente de absorción de grasa como patrón oro en 54 pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica, de los cuales 41 (75,9%) no habían sido intervenidos y los otros 13 (24,1%) sí<sup>70</sup>. Los resultados del subgrupo de pacientes no intervenidos se exponen en la tabla 17.

**Tabla 17. Comparativa de elastasa fecal y test del aliento con el coeficiente de absorción de grasa como patrón oro.**

Test (punto de corte)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Elastasa fecal (<200 µg/g)	90	64,5	45	95,2
Elastasa fecal (<100 µg/g)	80	80,6	57,1	92,6
Test del aliento (<29%)	70	80,6	53,8	89,3

VPP: valor predictivo positivo  
VPN: valor predictivo negativo

Aunque no se realiza una comparación directa entre ambos test, los niveles de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo son similares por lo que se pueden suponer unos resultados bastante coincidentes.

De nuevo, la diferencia respecto a nuestros datos puede deberse a la población estudiada. En ese estudio todos los pacientes tenían pancreatitis crónica. 32 pacientes (> 50% del total) estaban además diagnosticados de diabetes mellitus. Llamativamente la elastasa fecal fue significativamente menor en los diabéticos que en los no diabéticos mientras que los otros 2 test tuvieron resultados similares en ambos grupos. En este artículo no se indica el tipo de diabetes que tenían los pacientes aunque cabe suponer que gran número de ellos serían diabéticos tipo 3c.

Otra posible explicación a la discordancia de ambos test en nuestro estudio sería que los diabéticos podrían tener una afectación “selectiva” en la producción de algunos enzimas pancreáticos, en este caso la elastasa fecal, manteniendo niveles normales de otros como la lipasa. Estudios en ratas han comprobado que tanto la insulina exógena como la secretada tras administración de glucosa, provocan aumento de la producción de amilasa mientras que el efecto era distinto y a veces contrario con otros enzimas como la lipasa o la tripsina<sup>10,11</sup>.

Por el contrario, en el estudio de Löser<sup>32</sup> se comparaban los niveles de elastasa pancreática en duodeno y en heces, con los niveles de otros enzimas pancreáticos en duodeno, obteniendo altos niveles de asociación. En concreto, la comparativa de los niveles de elastasa fecal y de lipasa en duodeno tuvieron un coeficiente de correlación de Spearman de 0,84 ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, como se comentó previamente, este estudio fue realizado en pacientes con pancreatitis crónica. La posible afectación selectiva en la producción de elastasa en diabéticos tipo 1, no justificaría sin embargo la aparición de esteatorrea, descrita en algún estudio.

La diarrea y otros síntomas relacionados con la maldigestión y la malnutrición son las consecuencias clínicas fundamentales de la insuficiencia pancreática exocrina. Por ello se buscó la presencia de dispepsia, diarrea o dolor abdominal en los pacientes con alteraciones de los test de función exocrina pancreática o datos ecoendoscópicos de pancreatitis crónica. La prevalencia de estos síntomas fue similar a la de los pacientes

con test normales o ecoendoscopia normal. Entre los síntomas presentes destaca el elevado porcentaje de pacientes que referían dispepsia: 32,1%. Este porcentaje, sin embargo, se encuentra dentro de lo descrito en estudios en población general que sitúan esa prevalencia del 23-45%<sup>71</sup>.

Nuestro trabajo se centró también en la alteración morfológica del páncreas en los diabéticos tipo 1. Los datos de este apartado de nuestro estudio han sido recientemente publicados<sup>72</sup>. La alteración morfológica en el páncreas de diabéticos había sido estudiada mediante otras técnicas como ecografía abdominal<sup>53</sup>, resonancia magnética<sup>54</sup>, colangiopancreatografía por resonancia magnética<sup>55</sup>, tomografía computarizada<sup>56</sup> y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica<sup>57,58</sup> pero nunca previamente mediante ecoendoscopia. Entre las explicaciones propuestas que recogen esos estudios para explicar la alteración morfológica en los diabéticos están una posible relación con inflamación crónica, extensión del proceso autoinmune, angiopatía o atrofia secundaria al déficit local de insulina. En nuestra muestra casi 1/3 de los pacientes cumplía 3 o más criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica. Algunas alteraciones como las bandas hiperecogénicas y los focos hiperecogénicos fueron especialmente frecuentes. La patogenia de estos cambios sigue sin aclararse ya que no encontramos asociación con ninguna otra variable. Paradójicamente los pacientes con 3 o más criterios ecoendoscópicos tenían más frecuentemente niveles de elastasa normal que los que cumplían 2 o menos criterios. La diferencia no alcanzó significación estadística y de acuerdo con los conocimientos actuales carece de plausibilidad biológica por lo que probablemente se trate de una relación espuria. Especialmente relevante es la ausencia de relación con el consumo de alcohol o tabaco ya que ambos son factores conocidos que predisponen a la pancreatitis crónica.

En cualquier caso, la trascendencia de estos cambios parece escasa ya que: ni se asociaron a alteración en las pruebas de función pancreática exocrina, a diferencia de lo descrito en pacientes con pancreatitis crónica<sup>27</sup>, ni conllevaron mayor frecuencia de síntomas o de alteraciones nutricionales. Cambios en la estructura del páncreas sin alteración de su función endocrina o exocrina han sido descritos también en relación con la edad, obesidad, consumo de alcohol o tabaco y género masculino, habiéndose sugerido incluso el término de fibrosis “asintomática” benigna<sup>73</sup>.

Las alteraciones nutricionales también fueron frecuentes en nuestra muestra. Sus resultados fueron objeto de una publicación en 2016<sup>74</sup>. Los resultados mostraban que los déficits más prevalentes eran los de la prealbúmina, la proteína transportadora del retinol y las vitaminas A y D. Llamativamente la albúmina fue normal en todos los casos. En nuestros pacientes, los niveles de prealbúmina, proteína transportadora del retinol y vitamina A se correlacionaron fuertemente entre sí ( $Rho >0,8$ ;  $p < 0,001$ ). El análisis multivariante mostró que los 3 déficits se asociaban de forma independiente con sexo femenino y con niveles más bajos de triglicéridos y creatinina.

Las prealbúmina y la proteína transportadora del retinol son proteínas sintetizadas en el hígado, usadas como marcadores nutricionales. Niveles bajos de ambas en diabéticos tipo 1 habían sido descritos desde finales del siglo XX fundamentalmente en población infantil y con resultados contradictorios, especialmente en el caso de la proteína transportadora del retinol<sup>75,76</sup>. Respecto a las causas, se han barajado varias posibilidades pero la más consistente parece ser que el déficit local de insulina en el hígado disminuye la síntesis hepática de ambas proteínas. Otra de las hipótesis propuestas para explicar el déficit de prealbúmina se basa en que esta proteína está presente formando diferentes estructuras cuaternarias, pero la más frecuente “in vivo” es un complejo tetramérico mientras que solo una pequeña cantidad se presenta en forma de monómero. Los métodos convencionales de análisis de la prealbúmina detectan solo la forma tetramérica por lo que cabe la posibilidad de que en diabéticos exista un déficit relativo de la esa forma compleja y por el contrario, un aumento de la forma monomérica.

Respecto a la vitamina A, también había sido descrito su déficit<sup>76</sup>. Se ha sugerido que en diabéticos la movilización hepática de vitamina A y la conversión intestinal de caroteno a retinol están disminuidas.

En cualquier caso, la proteína transportadora del retinol se liga a la forma tetramérica de la prealbúmina. La afinidad de la unión es mayor cuando la primera forma complejo con el retinol, formando así un complejo trimolecular (prealbúmina-proteína transportadora de retinol-retinol). Este hecho justificaría el déficit combinado de las 3 en nuestros pacientes.

Como conclusión, podemos decir que los pacientes con diabetes mellitus, al menos los tipo 1, presentan con frecuencia cambios morfológicos detectables mediante ecoendoscopia, así como cambios funcionales, si bien estos últimos pueden no corresponder la “clásica” insuficiencia pancreática exocrina. Esta afectación morfológica y funcional ha sido denominada recientemente “Pancreatopatía Exocrina de la Diabetes Mellitus”<sup>77</sup>.

### **Puntos fuertes del estudio**

El actual estudio tiene algunos puntos fuertes como el número de pacientes incluido, superior al de la mayoría de estudios publicados. Además se realizó una estricta selección de los mismos ya que todos ellos tenían un diagnóstico firme de diabetes tipo 1. La baja proporción de pacientes con anticuerpos positivos frente al páncreas endocrino puede explicarse por los años transcurridos desde el diagnóstico. De hecho, los años de evolución de la diabetes fueron significativas mayores en los pacientes con Ac-IA2 negativos (20,58) frente a los que los tenían positivos (10,83), ( $p= 0,01$ ). Con los Ac-GAD la diferencia entre los negativos (21,63) y los positivos (17,71) fue menor y por poco no alcanzó la significación estadística ( $p= 0,07$ ). Otros puntos fuertes son la combinación de 2 pruebas de función exocrina pancreática y sobre todo, la búsqueda de asociación de esos datos con variables clínicas y con el estudio morfológico del páncreas.

### **Limitaciones**

Entre las limitaciones del estudio está el rechazo por parte de algunos pacientes a la realización de alguna de las pruebas, en especial la ecoendoscopia (19% de los pacientes) por tratarse de una técnica invasiva que requiere sedación. También hubo cierto rechazo a la realización del test del aliento (10%), por su larga duración. Sin embargo un número considerable de pacientes (>80% de los incluidos) se realizó todos los estudios propuestos. Además se definieron varios objetivos independientes, alguno de los cuales no requería la realización de todo el estudio.

Probablemente la mayor limitación de nuestro estudio esté en no haber incluido un “patrón oro” a la hora de estudiar la función exocrina del páncreas. Como se indicó

previamente el test habitualmente utilizado con ese propósito es el coeficiente de absorción de grasa. Su complejidad y necesidad de control exhaustivo de la dieta y deposiciones durante varios días, generalmente en régimen de ingreso hospitalario, hacían prácticamente inviable su aplicación en este estudio.

Otra posible limitación es la ausencia de un grupo control. En el caso de la ecoendoscopia, Petrone y colaboradores<sup>78</sup> revisaron retrospectivamente el páncreas de 489 sujetos a los que se les había realizado una ecoendoscopia por motivos no relacionados con patología biliopancreática. El porcentaje de pacientes con  $\geq 3$  criterios ecoendoscópicos fue del 3,7%, muy lejos del cerca de 32,5% obtenido en nuestra muestra.

El estudio nutricional no incluyó estimaciones de la masa muscular ni de la cantidad de grasa corporal (como el pliegue tricipital) o de su distribución (como el índice cintura-cadera). Sin embargo, se determinaron más de 20 parámetros antropométricos y bioquímicos entre los que están los habitualmente recomendados para el despistaje de insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con pancreatitis crónica<sup>79</sup>.

## G. CONCLUSIONES

A la vista de los resultados de nuestro estudio podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. No podemos determinar la prevalencia de insuficiencia pancreática exocrina en diabéticos tipo 1 por la baja correlación y concordancia de la elastasa fecal y el test del aliento con triglicéridos marcados con  $^{13}\text{C}$ .
2. El 32,5% de los diabéticos tipo 1 presentan datos ecoendoscópicos sugestivos de pancreatitis crónica.
3. No existe asociación entre las alteraciones funcionales y los cambios morfológicos pancreáticos.
4. Detectamos elastasa fecal alterada más frecuentemente en pacientes con diabetes mal controlada o con complicaciones. Sus niveles no están influenciados por la edad, sexo, consumo de tóxicos, edad de diagnóstico de la diabetes o años de evolución.
5. No existe asociación entre los niveles del test del aliento con triglicéridos marcados con  $^{13}\text{C}$  o las alteraciones ecoendoscópicas con ninguna de las variables analizadas.
6. La presencia de síntomas digestivos no se relaciona con los niveles de elastasa fecal, ni con los del test del aliento de triglicéridos marcados con  $^{13}\text{C}$  ni con las alteraciones morfológicas pancreáticas.
7. No hay relación entre alteraciones nutricionales detectadas con los test de función exocrina pancreática ni con los hallazgos ecoendoscópicos.

Como conclusión final:

8. Las alteraciones en algunos test de función exocrina pancreática y en la ecoestructura del páncreas son frecuentes en diabéticos tipo 1 pero no se asocian con la presencia de síntomas o alteraciones nutricionales característicos de la insuficiencia pancreática exocrina o de la pancreatitis crónica.

## H. ANEXOS

## ANEXO 1

### Niveles de normalidad de las variables nutricionales

Variable	Rango	Unidades	
IMC	18,5-24,99	Kg/m <sup>2</sup>	
Hemoglobina	Hombres	13-17,5	g/dL
	Mujeres	12-16	
Volumen Corpuscular Medio	80-100	mcg <sup>3</sup>	
Linfocitos	1-4	x 10 <sup>9</sup> /L	
Actividad de Protrombina	70-130	%	
Colesterol	110-200	mg/dL	
Triglicéridos	0-150	mg/dL	
Proteínas totales	6,4-8,3	g/dL	
Albúmina	3,5-5	g/dL	
Prealbúmina	20-40	mg/dL	
Proteína Transportadora del Retinol	3-6	mg/dL	
Ácido fólico	3,1-20,5	mcg/L	
Vitamina B <sub>12</sub>	185-880	ng/L	
Transferrina	175-365	mg/dL	
Ferritina	Hombres	22-275	mcg/L
	Mujeres	10-204	
Vitamina A	0,3-1	mg/L	
Vitamina D	20-60	ng/mL	
Vitamina E	0,5-2	mg/dL	
Calcio	8,4-10,22	mg/dL	
Fosfato	2,7-4,5	mg/dL	
Magnesio	1,5-2,6	mg/dL	
Cinc	60-150	mcg/dL	

## ANEXO 2

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad producida por una deficiente producción de insulina a nivel del páncreas. En dicha glándula se producen además sustancias necesarias para la digestión de los alimentos (enzimas), fundamentalmente de las grasas.

Hay evidencia de que en hasta el 50% de los diabéticos también está alterada la producción de esas sustancias. Además, algunos diabéticos tienen cambios en la forma, en el tamaño y en la estructura del páncreas, comparables a los que tienen algunos pacientes con pancreatitis crónica.

No se sabe exactamente la frecuencia real con la que se producen estas alteraciones en la función y en la forma del páncreas ni si esto puede tener repercusiones en cuanto a digestión de los alimentos o incluso en el control de su diabetes.

Por ello los servicios de Endocrinología y Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de Navarra (antiguo Hospital de Navarra) estamos llevando a cabo un estudio determinando la frecuencia de alteraciones en la producción de enzimas digestivos a nivel del páncreas y analizando los posibles cambios en su forma. El responsable de estudio es el Dr. Federico Bolado Concejo, miembro del servicio de Aparato Digestivo. Para cualquier duda sobre el estudio podrá localizarlo en el 848 422114.

Para realizar este estudio es necesario contar con su colaboración pues es preciso obtener muestras de sangre en uno de los análisis que usted se realice así como una muestra de heces. Una parte de las muestras de sangre serán procesadas y almacenadas en el Biobanco Navarrabiomed para posibles futuras investigaciones sobre este tema en cumplimiento del Real Decreto 1716/2011. En el anexo de esta hoja de información se le explica con detenimiento qué es un biobanco y para qué se le solicita a usted que nos permita conservar sus muestras en él.

Le pedimos además su colaboración para la realización de un test del aliento con triglicéridos marcados con  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$ -MTG). Dicha prueba consiste en la administración

de una comida a primera hora de la mañana y en la recogida de muestras de su aliento cada 30 minutos durante 6 horas.

Finalmente para determinar posibles cambios en la forma y estructura del páncreas se le solicitará una ecoendoscopia digestiva alta. Esta prueba consiste en la introducción de un endoscopio a través de la boca. Dicho endoscopio posee en su extremo un pequeño ecógrafo lo que permite obtener imágenes de alta calidad de los órganos más próximos como por ejemplo el páncreas. Para minimizar las posibles molestias dicha prueba se realizará bajo sedación profunda por el servicio de Anestesiología de nuestro centro. Contando con el tiempo de recuperación de la anestesia, la duración aproximada será de una hora y media. Si en el curso de esta prueba se considerase indicado tomar alguna muestra o realizar algún tratamiento así se haría.

Los datos obtenidos en este estudio serán guardados de forma absolutamente anónima, conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos (Ley 15/1999), y analizados con un programa estadístico. Por supuesto usted será informado de los resultados y en cualquier momento podrá revocar su autorización a participar en el estudio.

Quisiéramos recalcar que su participación es completamente voluntaria y que la no participación no supondrá ningún cambio en el seguimiento ni en el tratamiento que usted está llevando. Si como consecuencia de su participación se obtuviesen datos que hicieran necesario modificar dicho tratamiento, se le informará convenientemente.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Agradecemos de antemano su contribución. Aunque solicitamos su colaboración en todos los puntos descritos, entendemos que por los motivos que sean no desee participar en alguno en concreto, por lo que le pedimos que nos indique en que apartados desea participar.

- Acepto participar en la toma de muestras de sangre y heces.
- Acepto participar en el test del aliento.
- Acepto la realización de una ecoendoscopia
- Acepto el almacenamiento de las muestras de sangre y toda la información asociada en el Biobanco Navarrabiomed.
- Autorizo que el material biológico solicitado y la información clínica asociada se utilice en investigaciones:

Nacionales:       SI     NO

Internacionales:  SI     NO

- Deseo que se me comunique la información relevante derivada de la investigación.
- Autorizo a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales.

Yo, ..... acepto participar en el estudio sobre prevalencia de alteraciones funcionales y morfológicas del páncreas en diabéticos tipo 1. Declaro haber recibido información clara y precisa del Dr. .... , responsable del estudio.

Firma y DNI del paciente

Firma y n. de colegiado del médico informante

Pamplona, ..... de ..... de 201...

Servicio de Digestivo  
Sección de Endoscopias  
Tno: 848 42 23 28

## PRUEBA DEL ALIENTO CON TRIGLICÉRIDOS MARCADOS CON C<sup>13</sup> (Pancreo-Kit®)

Pancreo-Kit® es un test de aliento diseñado para valorar la Insuficiencia Pancreática Exocrina.

### **CONDICIONES DEL PACIENTE**

**Ayuno:** Tiene que estar en condiciones de ayuno durante, al menos, 8 horas (toda la noche), antes de la realización de la prueba.

**Dieta:** Debe abstenerse de tomar alimentos ricos en C13 (por ejemplo el brócoli o el maíz) 48 horas antes de la realización de la prueba de aliento, por lo que se recomienda que se anule de la dieta 48 horas antes de la realización de la prueba el consumo de brócoli o cualquier producto que contenga maíz como: pan, alimentos empanados, bollería, etc. Sí se pueden tomar si son de trigo u otro cereal.

**Ingesta de bebida durante la prueba:** solo se permite tomar un vaso de agua sin gas o una infusión.

**Consumo de tabaco:** no debe fumar la noche anterior y tampoco podrá hacerlo durante la prueba.

**Toma de medicamentos:** Si sigue algún tipo de tratamiento crónico, no debe suspenderlo ni antes, ni durante la prueba.

- **Pacientes diabéticos:** seguirá las recomendaciones que le habrán dado en el Servicio de Endocrinología.
- **Antibióticos:** En el caso de terapia antibiótica se recomienda realizar la prueba una vez terminado el tratamiento con los antibióticos.
- **Inhibidores de la bomba de protones:** si está tomando inhibidores de la bomba de protones (**omeprazol** o similar) se recomienda anular el tto. durante el día de la prueba, hasta que finalice la misma.

**DURACIÓN DE LA PRUEBA** 6h 30min.

---

Acudirá el día ...../...../..... a las **8h** a la sala de espera de Endoscopias, pab. D-2º del Hospital de Navarra. Se ruega puntualidad.

Si no puede acudir a la cita rogamos lo comuniquen al tno. 848 42 23 28

## ANEXO 4

# PROCEDIMIENTO PARA EL TEST DE FUNCIÓN PANCREÁTICA

### PRIMEROS 20'

- 8h: administrar 1cp. de PRIMPERAN® con un poco de agua
- Dtx: seguir las instrucciones del Sº de Endocrino
- Talla y peso (datos en la Hª). Apuntarlo en la pegatina de la caja
- Apuntar también el código de origen
- Preparar desayuno:
  - 2 dosis de mantequilla y 2 tostadas. En caso de celiaquía: tortas de arroz SIN GLUTEN
  - echar polvos de C13: la mitad en cada tostada
  - calentar el agua para la infusión (a elegir), o tomar un vaso de agua
- TOMA BASAL de aliento (son 2 tomas)

### DESAYUNO

Al terminar el desayuno se empieza a contar el tiempo: **30'**, al cabo de los cuales se hace la 1ª TOMA de aliento, y las siguientes cada 30'.

### TÉCNICA

- Inspirar, no es necesario que sea una inspiración muy profunda.
- Retener el aire unos segundos, lo máximo que se pueda.
- Soplar a través de la pajita al frasco correspondiente con suaves movimientos arriba-abajo, y taparlo inmediatamente. Es importante vaciar bien los pulmones.

### ENVÍO

En la bolsa destinada al efecto, seguir las instrucciones de Isomed®

## RECOMENDACIONES DEL Sº DE ENDOCRINOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN PANCREÁTICA

### 1. Comprobar la **glucemia capilar**:

- Al inicio y cada 2 horas hasta el fin de la prueba.
- Si la glucemia está en un rango entre 70-100 mg/dl el control de glucemia será cada hora.

### 2. Si el paciente tuviera durante la prueba una **hipoglucemia** el tto. sería el siguiente:

- **Glucemia: 50-70 mg/dl**  
Administrar por vía oral 15 gr. de glucosa (60ml) y repetir el control glucémico en 10'.

Si no hay recuperación (es decir, si la glucemia sigue por debajo de 70 mg/dl), entonces repetir la toma de glucosa hasta su recuperación.

- **Glucemia: inferior a 50mg/dl**  
Administrar 30gr de glucosa (120ml) y repetir el control cada 10' hasta su recuperación.

Ante cualquier duda contactar con la consulta de Enfermería de Endocrino, tno: **22037**

25 MAR. 2013

SALIDA N.º.....53.....

Comité Ético  
de Investigación Clínica  
Pabellón de Docencia  
Iruñlarrea, 3  
31006 PAMPLONA  
Tlfo. 848 42 24 95  
Fax 848 42 20 09

### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

#### CERTIFICA:

Que en la sesión celebrada el día 20 de marzo de 2013, el Comité examinó los aspectos éticos del Proyecto 8/2013, presentado por Federico Bolado Concejo del Complejo Hospitalario de Navarra, titulado:

**“Cambios morfológicos y funcionales del páncreas exocrino en pacientes con diabetes mellitus tipo 1”.**

Se emitió **informe favorable** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del proyecto.

El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

PRESIDENTE:	D. Jesús María Arteaga Coloma	Nefrología
VICEPRESIDENTE:	D. Juan Ercili López	Farmacia
SECRETARIA:	Dª Olga Díaz de Rada Pardo	M. Preventiva y Salud Pública
VOCALES:	Dª Idoia Gaminde Inda	Sociología
	D. Gonzalo Morales Blázquez	Neurofisiología
	Dª Belén Sádaba Díaz de Rada	Farmacología Clínica
	Dª Nuria Lainez Milagro	Oncología
	D. José Mª Aréjola Salinas	Medicina Interna
	Dª Sonsoles Martín Pérez	Diplomada en Enfermería
	Dª Nuria García Fernández	Nefrología
	D. Ferrán Capdevila Bastons	Farmacia
	Dª Marta Fernández Lana	Derecho

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a veinticinco de marzo de dos mil trece.

Fdo.:




Gobierno de Navarra  
Departamento de Salud

Comité Ético de  
Investigación Clínica

## ANEXO 7



### CERTIFICADO

La Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A., con domicilio en Madrid, C/ Luchana 23,

#### CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número **130/001/008719**, cuyo Tomador del Seguro es **Dr. FEDERICO BOLADO CONCEJO** con domicilio en Complejo Hospitalario de Navarra, C/ Irunlarrea, 3 – (31008) PAMPLONA.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada de la realización de la Investigación Biomédica con procedimientos Invasivos, iniciada durante el periodo de vigencia de la póliza.

A los efectos del presente seguro y según se establece en el artículo 18º de la Ley 14/2007 de 3 de Julio, queda amparada, además de la Responsabilidad Civil Legal del Tomador del Seguro en su calidad de promotor de la investigación biomédica, la del Investigador principal y sus colaboradores la del hospital, centro y Fundación donde se realice la Investigación Biomédica, así como la del Titular del mismo.

<b>Título</b>	<b>“Cambios Morfológicos y Funcionales del páncreas exocrino en pacientes con diabetes mellitas tipo 1”.</b>
<b>Código de Protocolo:</b>	
<b>Centro:</b>	<b>Complejo Hospitalario de Navarra.</b>
<b>Investigador Principal:</b>	<b>Dr. Federico Bolado Concejo.</b>
<b>Duración prevista:</b>	<b>24.05.2013 – 23.05.2015</b>

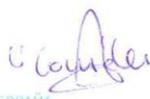
Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración de la Investigación Biomédica con procedimientos invasivos o de los 24 meses siguientes a la finalización de la misma.

De acuerdo con lo establecido en el artículo 15 de la Ley de Contrato de Seguro 50/1980, la presente póliza no tendrá validez en el caso de que la prima no se encuentre al corriente de pago en la fecha de inicio del ensayo asegurado

<b>Límite máximo asegurado por año</b>	<b>€ 2.500.000-</b>
<b>Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):</b>	<b>€ 250.000-</b>

En caso de no ser aprobada la Investigación por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 24 de Abril de 2013.



**HDI HANNOVER INTERNACIONAL ESPAÑA**  
C/ de Seguros y Reaseguros S.A.

HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA)  
SEGUROS Y REASEGUROS, S.A.  
Luchana, 23  
28010 MADRID

Tel. 91 444 20 00  
Fax 91 444 20 19  
E-mail hie@hdi.es

Targobank  
Cta. Cle.: 0216 1083 01 0600041206  
IBAN: ES84 0216 1083 0106 0004 1206  
SWIFT CODE: POHIESMM

## ANEXO 8

### FINANCIACIÓN DEL ESTUDIO

El seguro para la realización de ecoendoscopia a los pacientes y todos los test del aliento fueron subvencionados por la Fundación Miguel Servet-Navarrabiomed, que es el centro de investigación vinculado al Departamento de Salud del Gobierno de Navarra. Para ello se contó con una donación del laboratorio Abbot.

## I. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro S. Breve historia de la anatomía y fisiología de una recóndita y enigmática glándula llamada páncreas. *Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;37(9):527–34.
2. Fossati P. [Edouard Laguesse at Lille in 1893 created the term “endocrine” and opened the endocrinology era]. *Hist Sci Médicales*. 2004 Dec;38(4):433–9.
3. Matthew Dobson. Experiments and observations on the urine in diabetes. *Med Obs Inq*. 5 (1776):298–316.
4. Cawley T. A singular case of diabetes, consisting entirely in the quality of urine with an inquiry into the different theories of that disease. *Lond Med J*. 1788;9:286–308.
5. Chast F, Slama G. [Apollinaire Bouchardat and diabetes]. *Hist Sci Médicales*. 2007 Sep;41(3):287–301.
6. DiMagno EP. A short, eclectic history of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1993 May;104(5):1255–62.
7. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:761950.
8. Williams JA, Goldfine ID. The insulin-pancreatic acinar axis. *Diabetes*. 1985 Oct;34(10):980–6.
9. Saito A, Williams JA, Kanno T. Potentiation of cholecystokinin-induced exocrine secretion by both exogenous and endogenous insulin in isolated and perfused rat pancreata. *J Clin Invest*. 1980 Apr;65(4):777–82.
10. Adler G, Kern HF. Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin in vivo. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 1975 Jul;7(4):290–6.
11. Korc M, Owerbach D, Quinto C, Rutter WJ. Pancreatic islet-acinar cell interaction: amylase messenger RNA levels are determined by insulin. *Science*. 1981 Jul 17;213(4505):351–3.
12. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964 Oct;24:1076–82.
13. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Aug;63(2):492–8.
14. Arechavaleta Granell R. The physiologic effect of incretin hormones. *Johns Hopkins Adv Stud Med*. 2006;6(7A):S581–5.
15. Ebert R, Creutzfeldt W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia*. 1980 Sep;19(3):198–204.

16. Knop FK, Vilsbøll T, Larsen S, Højberg PV, Vølund A, Madsbad S, et al. Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Jan;292(1):E324-330.
17. Martínez J, Abad-González A, Aparicio JR, Aparisi L, Boadas J, Boix E, et al. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 1 (diagnosis). *Pancreatology*. 2013 Jan 1;13(1):8-17.
18. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of vater: a preliminary report. *Ann Surg*. 1968 May;167(5):752-6.
19. Takagi K, Ikeda S, Nakagawa Y, Sakaguchi N, Takahashi T. Retrograde pancreatography and cholangiography by fiber duodenoscope. *Gastroenterology*. 1970 Sep;59(3):445-52.
20. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut*. 1984 Jan 7;25(7):756-9.
21. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Rev Esp Enfermedades Dig Organo Of Soc Esp Patol Dig*. 2015 Apr;107(4):221-8.
22. Stevens T. Update on the role of endoscopic ultrasound in chronic pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011 Apr;13(2):117-22.
23. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy*. 1993 Nov;25(9):555-64.
24. Catalano MF, Sahai A, Levy M, Romagnuolo J, Wiersema M, Brugge W, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointest Endosc*. 2009 Jun;69(7):1251-61.
25. Stevens T, Lopez R, Adler DG, Al-Haddad MA, Conway J, Dewitt JM, et al. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2010 Mar;71(3):519-26.
26. Del Pozo D, Poves E, Taberner S, Beceiro I, Moral I, Villafruela M, et al. Conventional versus Rosemont endoscopic ultrasound criteria for chronic pancreatitis: Interobserver agreement in same day back-to-back procedures. *Pancreatology*. 2012 May;12(3):284-7.
27. Domínguez-Muñoz JE, Alvarez-Castro A, Lariño-Noia J, Nieto L, Iglesias-García J. Endoscopic ultrasonography of the pancreas as an indirect method to predict pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2012 Jul;41(5):724-8.
28. Stevens T, Dumot JA, Parsi MA, Zuccaro G, Vargo JJ. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2010 Sep;55(9):2681-7.
29. Domínguez Muñoz JE. Diagnosis of chronic pancreatitis: Functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Jun;24(3):233-41.

30. Domínguez–Muñoz JE, Iglesias–García J, Vilariño–Insua M, Iglesias–Rey M. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test to Assess Oral Enzyme Substitution Therapy in Patients With Chronic Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):484–8.
31. Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis: *Pancreas*. 2015 Sep;1.
32. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996 Jan 10;39(4):580–6.
33. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Feb;34(2):202–7.
34. Comfort MW, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis; a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1946 May;6:376–408.
35. Ito T, Otsuki M, Itoi T, Shimosegawa T, Funakoshi A, Shiratori K, et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2007 Apr;42(4):291–7.
36. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(suppl 1):s5–10.
37. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(Supplement 1):S81–90.
38. Pollard HM, Miller L, Brewer WA. The external secretion of the pancreas and diabetes mellitus. *Am J Dig Dis*. 1943 Jan 1;10(1):20–3.
39. Chey WY, Shay H, Shuman CR. External Pancreatic Secretion in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 1963 Dec 1;59(6):812–21.
40. Vacca JB, Henke WJ, Knight J William A. The Exocrine Pancreas in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 1964 Aug 1;61(2):242–7.
41. Frier BM, Saunders JH, Wormsley KG, Bouchier IA. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus. *Gut*. 1976 Sep;17(9):685–91.
42. Lankisch PG, Manthey G, Otto J, Koop H, Talaulicar M, Willms B, et al. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Digestion*. 1982;25(3):211–6.
43. Gröger G, Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995 Aug;7(8):740–6.
44. Hardt PD, Krauss A, Bretz L, Porsch-Ozcürümez M, Schnell-Kretschmer H, Mäser E, et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2000;37(3):105–10.
45. Icks A, Haastert B, Giani G, Rathmann W. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus. *Z Für Gastroenterol*. 2001 Oct;39(10):823–30.

46. Rathmann W, Haastert B, Icks A, Giani G, Hennings S, Mitchell J, et al. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol*. 2001 Oct;36(10):1056–61.
47. Cavalot F, Bonomo K, Perna P, Bacillo E, Salacone P, Gallo M, et al. Pancreatic Elastase-1 in Stools, a Marker of Exocrine Pancreas Function, Correlates With Both Residual  $\beta$ -Cell Secretion and Metabolic Control in Type 1 Diabetic Subjects. *Diabetes Care*. 2004 Jan 8;27(8):2052–4.
48. Hardt PD, Hauenschild A, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Kloer HU, et al. 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 Sep;48(9):1688–92.
49. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Bacillo E, Salacone P, Chirio M, et al. Does Pancreatic Elastase-1 in Stools Predict Steatorrhea in Type 1 Diabetes? *Diabetes Care*. 2006 Jan 3;29(3):719–21.
50. Blumenthal HT, Probststein JG, Berns AW. Interrelationship of diabetes mellitus and pancreatitis. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 1963 Nov;87:844–50.
51. Olsen TS. The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*. 1978 Sep;86A(5):361–5.
52. Foulis AK, Stewart JA. The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia*. 1984 Jun;26(6):456–61.
53. Chiarelli F, Verrotti A, Altobelli E, Blasetti A, Morgese G. Size of the pancreas in type I diabetic children and adolescents. *Diabetes Care*. 1995 Nov;18(11):1505–6.
54. Williams AJK, Chau W, Callaway MP, Dayan CM. Magnetic resonance imaging: a reliable method for measuring pancreatic volume in Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2007 Jan;24(1):35–40.
55. Bilgin M, Balci NC, Momtahan AJ, Bilgin Y, Klör H-U, Rau WS. MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Feb;43(2):165–70.
56. Philippe M-F, Benabadji S, Barbot-Trystram L, Vadrot D, Boitard C, Larger E. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):359–63.
57. 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 May;89(5):762–6.
58. Hardt PD, Killinger A, Nalop J, Schnell-Kretschmer H, Zekorn T, Klör HU. Chronic pancreatitis and diabetes mellitus. A retrospective analysis of 156 ERCP investigations in patients with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2002;2(1):30–3.

59. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I. [Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities]. *Gac Sanit SESPAS*. 2006 Mar;20 Suppl 1:15–24.
60. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014 Nov 20;371(21):1972–82.
61. Forga L. [The epidemiology of type 1 diabetes: helping to fit the puzzle pieces]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2015 Apr;62(4):149–51.
62. Memoria 2013. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea [Internet]. [cited 2015 Dec 14]. Available from: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/07A00D93-05CD-4807-85E7-37D89A61F0CA/282343/Memoria2013Navegabledefinitiva.pdf>
63. Forga-Llenas L, Iriarte MJG, Beroiz BI, Contin KIC, Ruiz DM, Guindulain MJC. Incidencia de la diabetes tipo 1 en Navarra, 2009-2012. *An Sist Sanit Navar*. 2014 Jun 30;37(2):241–7.
64. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36(Suppl 1):S11–66.
65. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2003 Jan 1;3(5):395–402.
66. Vujasinovic M, Zaletel J, Tepes B, Popic B, Makuc J, Epsek Lenart M, et al. Low prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with diabetes mellitus. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2013 Aug;13(4):343–6.
67. Manual de usuario. Schebo Pancreatic Elastase 1. March 2016. [www.schebo.com](http://www.schebo.com).
68. Hahn J-U, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas*. 2008 Apr;36(3):274–8.
69. Lüth S, Teysen S, Forssmann K, Kölbel C, Krummenauer F, Singer MV. Fecal elastase-1 determination: “gold standard” of indirect pancreatic function tests? *Scand J Gastroenterol*. 2001 Oct;36(10):1092–9.
70. González-Sánchez V, Amrani R, González V, Trigo C, Picó A, de-Madaria E. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: (13)C-Mixed Triglyceride Breath Test versus Fecal Elastase. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2017 Aug;17(4):580–5.
71. Mahadeva S, Goh K-L. Epidemiology of functional dyspepsia: A global perspective. *World J Gastroenterol WJG*. 2006 May 7;12(17):2661–6.
72. Bolado F, Prieto C, Vila JJ, Fernandez-Urien I, Forga L, Zozaya JM. Chronic Pancreatitis-Like Changes Detected by Endoscopic Ultrasound in Type 1 Diabetics Are Not Associated With Gastrointestinal Symptoms or Nutritional Deficiencies. *Pancreas*. 2017 Jan;46(1):102–5.

73. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines. *Pancreas*. 2014 Nov;43(8):1143–62.
74. Forga L, Bolado F, Goñi MJ, Tamayo I, Ibañez B, Prieto C. Low Serum Levels of Prealbumin, Retinol Binding Protein, and Retinol Are Frequent in Adult Type 1 Diabetic Patients. *J Diabetes Res*. 2016 Nov 29;2016:e2532108.
75. Gebre-Medhin M, Kylberg E, Ewald U, Tuvemo T. Dietary intake, trace elements and serum protein status in young diabetics. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1985;320:38–43.
76. Baena RM, Campoy C, Bayés R, Blanca E, Fernández JM, Molina-Font JA. Vitamin A, retinol binding protein and lipids in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Jan;56(1):44–50.
77. Mohapatra S, Majumder S, Smyrk TC, Zhang L, Matveyenko A, Kudva YC, et al. Diabetes Mellitus Is Associated With an Exocrine Pancreatopathy: Conclusions From a Review of Literature. *Pancreas*. 2016 Sep 1;45(8):1104–10.
78. Petrone MC, Terracciano F, Perri F, Carrara S, Cavestro GM, Mariani A, et al. Pancreatic abnormalities detected by endoscopic ultrasound (EUS) in patients without clinical signs of pancreatic disease: Any difference between standard and Rosemont classification scoring? *Pancreatol*. 2014 May;14(3):227–30.
79. Lindkvist B, Domínguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol*. 2012 Jul;12(4):305–10.