

Diabetes mellitus en pancreatitis aguda

Dr. José Luis Díaz-Rubio,* Dr. Aldo Torre-Delgadillo,* Dr. Guillermo Robles-Díaz*

* Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga # 15. Delegación Tlalpan. México, D.F. 14000, Tel: (52) 5573 3418. Fax: (52) 5655 0942. E-mail: detoal@yahoo.com

Correspondencia: Dr. Aldo Torre-Delgadillo. Departamento de Gastroenterología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga # 15. Delegación Tlalpan. México, D.F. 14000, Tel: (52) 5573 3418. Fax: (52) 5655 0942. E-mail: detoal@yahoo.com

Recibido para publicación: 8 de agosto de 2002.

Aceptado para publicación: 11 de septiembre de 2002.-

RESUMEN. Las porciones exocrina y endocrina del páncreas se relacionan anatómicamente y funcionalmente. La disfunción del páncreas exocrino frecuentemente se asocia a la disfunción endocrina y viceversa. La diabetes que se produce como consecuencia de alteraciones del páncreas exocrino, por ejemplo, en pancreatitis aguda o crónica, es conocida con el término de diabetes pancreática. La hiperglicemia durante la pancreatitis aguda (PA) puede deberse a la alteración en la secreción de insulina, incremento en la liberación de hormonas contrarreguladoras de ésta o disminución de la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos. Se sugiere una asociación causal entre cetoacidosis diabética y PA, atribuida a la alteración en el metabolismo de los triglicéridos. La magnitud de la hiperglicemia durante un episodio de PA es un factor de mal pronóstico. Algunos pacientes son egresados con diabetes mellitus y otros la desarrollan durante el primer año posterior a la inflamación aguda del páncreas. No se ha establecido con precisión el origen del descontrol glucémico asociado con la PA, tampoco se ha podido predecir su evolución, conocer los factores que contribuyen para su persistencia, ni establecer la frecuencia de esta asociación a largo plazo.

Palabras clave: diabetes mellitus, pancreatitis aguda, diabetes pancreática, hiperglucemia, fisiopatología.

SUMMARY. Exocrine and endocrine components of pancreas are interrelated anatomically and functionally. Exocrine pancreatic dysfunction often accompanies endocrine pancreatic impairment and vice versa. Diabetes mellitus resulting from alterations of exocrine pancreas, such as acute or chronic pancreatitis, is known as pancreatic diabetes. Hyperglycemia during acute pancreatitis (AP) can be due to abnormalities in insulin secretion, increase in counterregulatory hormones release, or decrease in glucose utilization by peripheral tissues. Causal association is suggested between diabetic ketoacidosis and AP and is attributed to alternation in metabolism of triglycerides. High blood glucose levels are associated with severe AP and constitute factor of worst prognosis. Some patients are discharged with diabetes after AP episode, while others develop diabetes during first year of follow-up. Origin and frequency of glycemic abnormalities associated with AP have not been settled yet accurately. Also, predictive factors for diabetes development and persistence after AP have not been recognized to date.

Key words: Diabetes mellitus, acute pancreatitis, pancreatic diabetes, hyperglycemia, physiopathology.

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano con funciones exocrina y endocrina. La porción exocrina está compuesta por células acinares y ductales que forman los acinos pancreáticos y que secretan predominantemente enzimas y bicarbonato. La porción endocrina se compone por un conjunto de células agrupadas en los islotes de Langerhans, están distribuidas entre los acinos y se clasifican según

la hormona que secretan en: células α (alfa) productoras de glucagón, células β (beta) de insulina, células δ (delta) de somatostatina, células $\delta 2$ (delta-2) de péptido intestinal vasoactivo (VIP), y las células PP o F de polipéptido pancreático (PP).^{1,2} Con frecuencia se tratan a las células exocrinas y endocrinas pancreáticas en forma independiente, cuando en realidad están relacionadas estrechamente tanto en lo anatómico como en lo funcional³ (Figura 1). Así, los acinos pancreáticos

pueden encontrarse rodeando en forma adyacente a los islotes de Langerhans en la zona conocida como peri-insular o a distancia de ellos en la zona tele-insular. En el primer caso, la porción exocrina está separada de las células de los islotes de Langerhans por una delgada capa de fibras de colágena, por lo tanto, están en contacto estrecho y pueden interactuar a través de sus productos de secreción al ser estimuladas por el sistema nervioso vegetativo. Ambas células reciben inervación de las mismas fibras nerviosas de parte del sistema parasimpático a través de ramas del nervio vago y del sistema simpático de los nervios esplácnicos.⁴

La disfunción del páncreas exocrino frecuentemente altera la función endocrina y viceversa. Por ejemplo, las afecciones en el páncreas exocrino tales como pancreatitis crónica (PC), pancreatitis aguda (PA) o adenocarcinoma pancreático pueden inducir disfunción endocrina manifestada como diabetes mellitus (DM),^{4,5} así como también se ha informado que la tolerancia a la glucosa disminuye en la misma proporción que decrece la función exocrina pancreática.^{6,7} Por otro lado, la DM puede alterar la secreción exocrina del páncreas, disminuyendo en el siguiente orden la cantidad de: amilasa, tripsina, lipasa y bicarbonato.⁴ La disfunción exocrina se observa más comúnmente en pacientes insulino pénicos y el grado de disfunción se correlaciona con el tiempo de duración de la diabetes; esta alteración parece deberse a falta de estimulación acinar que resulta de la deficiencia de insulina, lo cual se sugiere que produce una disminución en la sensibilidad de las células exocrinas a la colecistoquinina, disfunción que regresa a la normalidad después de la administración de insulina exógena.⁴ La DM también se caracteriza por aumento de la secreción de somatostatina, glucagón y PP, hormonas que participan en la secreción exocrina.^{4,6}

El desarrollo de insuficiencia exocrina y DM involucra también un componente genético, por ejemplo, las ratas WBN-KOB, al ser modificadas genéticamente desarrollan fibrosis tanto del tejido exocrino como del endocrino conllevando tanto a pancreatitis crónica espontánea como a diabetes.⁸

Las enfermedades del páncreas exocrino se presentan con elevada frecuencia. Cada año en EUA 20 de cada 100,000 habitantes son diagnosticados con PC, y la gran mayoría de ellos llegará a presentar DM, así como parte de los 29,000 casos de cáncer de páncreas, de los 30,000 de fibrosis quística o de los 50,000 a 80,000 que presentan PA.⁴ Sin embargo, a pesar de la elevada incidencia de PA y del frecuente descontrol glucémico (50%) con que cursan estos pacientes durante

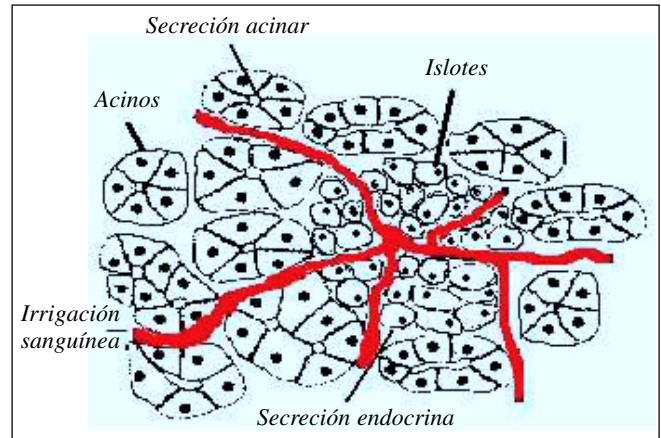


Figura 1. Imagen que muestra la relación de la porción exocrina y endocrina del páncreas.

los episodios de inflamación pancreática,³ no son evaluados posteriormente en forma sistemática desde el punto de vista endocrino, lo que ha limitado establecer con precisión el impacto de esta enfermedad en el desarrollo de DM. En este artículo se revisa la información relacionada con el desarrollo de DM asociada con PA.

DIABETES MELLITUS

La DM incluye a un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por hiperglicemia que resulta de defectos en la secreción o acción de la insulina, resistencia en los tejidos periféricos a la acción de esta hormona o la combinación de ambos. La hiperglicemia crónica está asociada a diversas complicaciones a largo plazo que reflejan el daño y falla de varios órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.^{9,10}

El diagnóstico de DM se fundamenta en los siguientes tres criterios establecidos por un Comité de Expertos:⁹

- **Síntomas de diabetes más glucosa plasmática casual ≥ 200 mg/dL.** Casual se define como la glicemia a cualquier hora del día sin importar el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.
- **Glucosa plasmática en ayuno ≥ 126 mg/dL.** Ayuno se define como la no ingesta calórica por lo menos durante las 8 horas previas a la toma de sangre.
- **Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL a las dos horas durante la curva de tolerancia a la glucosa (CTG).** Esta prueba se realiza utilizando una carga de glucosa equivalentes a 75 g de glucosa disuelta en agua.

Estos criterios deberán repetirse en un día diferente en ausencia de hiperglicemia inequívoca con descompensación metabólica aguda. No se recomienda el uso clínico rutinario de la CTG.⁹

El término “intolerancia a la glucosa” se refiere al estado intermedio entre la homeostasis normal de la glucosa y la DM. Las personas que se encuentran en este estado, aunque no cubren los criterios diagnósticos para diabetes, no pueden ser consideradas totalmente normales. En este grupo de pacientes la glucosa plasmática en ayuno puede ser ≥ 110 mg/dL, pero < 126 mg/dL o la glicemia a las dos horas en la CTG ser ≥ 140 mg/dL, pero < 200 mg/dL.⁹ Algunos autores recomiendan la CTG en pacientes con intolerancia a la glucosa de acuerdo con la glicemia de ayuno.¹¹

La clasificación etiológica de la DM comprende cuatro grupos descritos en el *cuadro 1*. En los casos correspondientes al tercer grupo, conocido como de diabetes pancreática, existe daño difuso del parénquima del páncreas que lleva al desarrollo de diabetes, excepto cuando se debe a resección pancreática. Se considera que la diabetes pancreática representa 0.5 a 2% del total de casos de DM, siendo la PC la causa más frecuente.^{6,12} La prevalencia estimada de diabetes en adultos de EUA para 1995 fue de 7.4% y se espera que será de 9% para el año 2025.¹³ En México, según datos de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (1993), se calculó la prevalencia general de DM en 8.2% y de intolerancia a la glucosa en 4.6%.¹⁴ En otro estudio de población urbana de México se menciona una prevalencia de 8.9% (9.2% en hombres y 8.7% en mujeres), además de existir diabetes no diagnosticada e intolerancia a la glucosa en la misma población en 4 y 5.2 %, respectivamente.¹⁵

PANCREATITIS AGUDA

La PA se considera originada por la autodigestión pancreática secundaria a la activación intracelular de enzimas. La incidencia anual de la PA varía entre 5.4 y 79.8 por 100,000 habitantes.¹⁶ En un estudio realizado en un instituto de tercer nivel de atención de adultos, se encontró entre 2.9 y 5.6 por 1,000 pacientes hospitalizados.¹⁷ Los factores etiológicos más frecuentes son la litiasis biliar y el alcoholismo.^{18,19}

Por definición se acepta que en PA hay recuperación anatómica y funcional completa. Recientemente ha sido motivo de controversia la asociación causal de PA recidivante o PA grave con PC. Esta asociación se ha investigado en modelos experimentales y en estudios clínico patológicos.²⁰ Se ha sugerido que en algunos casos la PA

CUADRO 1
CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS⁹

• Diabetes mellitus tipo 1	
• Diabetes mellitus tipo 2	
• Otros tipos específicos	
Asociados a patología exocrina de páncreas:	Pancreatitis aguda Pancreatitis crónica Diabetes pancreática tropical Cáncer de páncreas Síndrome postpancreatectomía
• Diabetes mellitus gestacional	

puede progresar a PC, en particular esto se ha sustentado con base en la historia natural de la enfermedad de origen alcohólico o hereditario, pero no puede apoyarse en casos con otras etiologías.²¹⁻²⁴

Ante estos hallazgos se ha propuesto que los pacientes que sufrieron un episodio de PA y posteriormente desarrollaron DM, podrían corresponder a casos que tenían o desarrollan daño crónico o PC subclínica, por lo tanto, después del episodio agudo la recuperación del parénquima pancreático no siempre será completa.^{3,20} Es decir, la diabetes observada en estos pacientes puede ser la primera manifestación clínica de una PC, lo cual se ha informado en un tercio de estos casos, en quienes el diagnóstico de DM se establece en promedio seis años antes del diagnóstico de PC.^{25,26}

DIABETES MELLITUS ASOCIADA A PANCREATITIS AGUDA

Patogenia

El origen de la hiperglicemia durante la PA se ha explicado de diversas maneras. Así, se menciona que puede deberse a los siguientes factores: alteración en la secreción de insulina, incremento en la liberación de hormonas contrarreguladoras de insulina o disminución de la utilización de la glucosa por el hígado y los tejidos periféricos.^{27,28}

Después de un ataque de PA se han encontrado diversas anomalías en la secreción de insulina.^{27,29} En 25 pacientes que habían sufrido un ataque de PA se encontró que la respuesta de insulina a la glucosa oral estaba disminuida, trayendo consigo anomalías en la tolerancia a la glucosa en 30% de los pacientes.³⁰ Asimismo, en otro estudio se vio que 23 pacientes después de un ataque de PA no desarrollaron diabetes, pero en cuatro de ellos se presentó intolerancia a la glucosa y en 16

hubo una respuesta inicial baja de secreción de insulina.³¹ Por el contrario, en otro estudio en el cual se evaluaron a 14 pacientes después de un ataque de PA mediante CTG, medición de los niveles de insulina y péptido C, se encontró que en ellos las CTG fueron normales, pero que la secreción de insulina y péptido C se encontraban significativamente elevadas en comparación con los 10 controles sanos y 7 con PC. En todos estos pacientes la glicemia fue normal, a costo de un incremento de la secreción de insulina.²⁹ Los hallazgos antes mencionados parecen indicar que en algunos casos un solo ataque de PA es capaz de alterar la función de las células β provocando que disminuyan o incrementen la secreción de insulina. Sin embargo, otros autores no encuentran alteración en los niveles basales de insulina y sugieren que otras anomalías metabólicas son las que pueden contribuir al defecto de la homeostasis de la glucosa observada posterior a la pancreatitis.³²

Las alteraciones en las hormonas que regulan la secreción de insulina pueden constituir otro defecto en la PA que contribuya al descontrol glucémico. Por ejemplo, en un estudio de pacientes que habían sufrido un ataque de PA, se encontró hiperglicemia e hiperglucagonemia asociadas con una ligera disminución de los niveles de insulina, alteraciones que se normalizaron de 18 a 21 días después del episodio de PA. Por lo tanto, la elevación de la glucosa plasmática observada en estos pacientes pudo deberse tanto a una inapropiada secreción de glucagón como al hipoinsulinismo.²⁸

También se ha observado que en ratas con PA secundaria a la inyección intraparenquimatosa de taurocolato de sodio, la administración de octreótida, un análogo de somatostatina que disminuye la secreción de hormonas contrarreguladoras de insulina, mejora la tolerancia a la glucosa durante el episodio de PA.³³ El efecto de otras hormonas pancreáticas sobre el control glucémico durante la pancreatitis ha sido poco estudiado o no ha podido establecerse, como ocurre con el PP, cuya secreción sigue el patrón de la secreción exocrina, y que no mejoró la tolerancia a la glucosa ni incrementó la secreción de insulina cuando se infundió en perros con PA experimental.³²

Finalmente, se ha sugerido que la hiperglicemia posterior al ataque de PA no es consecuencia de una alterada secreción hormonal sino de una resistencia a la insulina de los órganos blanco, lo que en algunos pacientes puede deberse al índice de masa corporal elevado y al consumo de dietas ricas en carbohidratos después del ataque agudo, circunstancias que pueden aumentar los requerimientos de insulina.²⁹

Cetoacidosis diabética y pancreatitis aguda

Ha sido motivo de controversia si la PA asociada a la cetoacidosis diabética constituye la patología inicial que desencadena el descontrol glucémico, o bien, este último es capaz de ocasionar secundariamente la inflamación aguda del páncreas. Por ejemplo, en algunos casos se describe el desarrollo de coma diabético como una rara complicación de la PA grave en pacientes en quienes no se había establecido previamente el diagnóstico de DM, mientras otros autores han informado la asociación causal de coma hiperosmolar no cetósico y más comúnmente cetoacidosis diabética con el desarrollo de PA.^{34,35}

La presencia de cetoacidosis diabética durante un episodio de PA constituye un reto para el médico a diferentes niveles: se asocia con elevada mortalidad (80%) de acuerdo con una revisión de 29 pacientes informados en la literatura;³⁶ los criterios pronósticos múltiples, tales como los de Ranson, no son aplicables dado que pueden subestimar la gravedad de la pancreatitis, la cual se relaciona más con los hallazgos tomográficos;³⁷ el diagnóstico oportuno de PA en presencia de cetoacidosis tiene gran relevancia clínica para iniciar el manejo específico, lo cual se dificulta porque la cetoacidosis diabética *per se* puede presentarse con elevación de amilasa y lipasa, requiriéndose generalmente establecer el diagnóstico con métodos de imagen, en particular con los hallazgos tomográficos.³⁸⁻⁴⁰

Se menciona que la PA grave puede ser el evento primario que induce cetosis e hiperglicemia en pacientes con DM, estos enfermos con mayor respuesta inflamatoria local y sistémica pueden ser los que presenten mayores cambios en la homeostasis de la glucosa y, por lo tanto, mayor dificultad en el control de la hiperglicemia y constituir esto una condición más que favorezca el desenlace fatal de la PA.⁴¹ Por otro lado, la presencia de un proceso inflamatorio en el páncreas agrava la cetoacidosis, entre otras anomalías se reduce el volumen intravascular y se requiere mayor agresividad en el reemplazo de líquidos.⁴² La PA diagnosticada con base en criterios bioquímicos y tomográficos se ha descrito hasta en 11% de los pacientes con cetoacidosis diabética, en quienes la hiperglicemia fue significativamente mayor.⁴² La patogenia en algunos de estos pacientes pudo estar en relación con una transitoria, pero marcada elevación de los triglicéridos, dado que a su ingreso tenían niveles entre 1,000 y 9,000 mg/dL.⁴² Durante la cetoacidosis ocurre elevación de triglicéridos porque la deficiencia de insulina promueve la lipólisis en el tejido adiposo con la consecuente liberación de ácidos grasos libres, lo que lleva al

hígado a liberar altas concentraciones de VLDL y ocasiona inhibición de la lipasa lipoproteica con la consiguiente hipertrigliceridemia, la cual, aunque es consecuencia indirecta del balance hormonal, no se relaciona con el grado de cetosis.^{42,43} El mecanismo por el cual la hiperlipidemia causa PA no está bien establecido, pero se menciona que se presenta por la acumulación de agentes nocivos tales como ácidos grasos libres y lisolecitinas en el páncreas, ambos considerados como tóxicos directos sobre las células acinares.^{44,45} Con lo anteriormente mencionado se sugiere que la cetoacidosis diabética puede preceder a la PA en gran parte de los casos en los que se encuentran ambas entidades debido al antecedente de hipertrigliceridemia transitoria.⁴²

Ante estos antecedentes es conveniente que en pacientes con dolor abdominal y cetoacidosis que tengan elevación de por lo menos tres veces de amilasa y lipasa o triglicéridos mayores de 1,000 mg/dL, se investigue PA a través de una tomografía axial computada (TAC).

Hiperglicemia y gravedad de la PA

La hiperglicemia se ha utilizado como un marcador de gravedad y/o mortalidad en la PA.⁴⁶ Ranson y cols. incluyen a los niveles de glucosa por arriba de 200 mg/dL dentro de sus criterios de peor pronóstico en PA.^{47,48} Otros autores encontraron que valores por arriba de 180 mg/dL⁴⁹ o de 198 mg/dL⁵⁰ indican mayor gravedad del ataque de PA, mientras que niveles normales descartan PA necrotizante.⁵¹ Es más, se ha informado que la hiperglicemia puede ser de utilidad diagnóstica para detectar necrosis pancreática con sensibilidad de 83%, especificidad de 49% y valor predictivo negativo de 92%, por lo que los autores concluyen que es poco probable que un paciente con glucosa normal al ingreso tenga necrosis pancreática y requiera de una TAC contrastada para investigarse, a menos que se sospechen otras complicaciones locales.⁵¹

Recuperación de la hiperglicemia

La hiperglicemia que aparece durante la PA vuelve a niveles normales en la mayoría de los pacientes conforme se resuelve el proceso inflamatorio pancreático, aunque no se ha precisado el límite de tiempo en el cual se espera que ocurra la recuperación completa de las alteraciones endocrinas. En un estudio se encontró que la hiperglicemia y la hiper glucagonemia volvían a la normalidad en tres semanas después del episodio de PA, sin embargo, persistía la falla en la secreción de insulina por varios meses.²⁸ En otro es-

tudio de 25 pacientes, aproximadamente 30% de ellos tuvieron decremento en la secreción de insulina posterior a un cuadro de PA y, un año después, había mejorado muy poco la función de las células β .³⁰ Por otro lado, también se informó que pacientes con PA después de seis meses de ocurrido el evento, tenían pruebas de tolerancia a la glucosa normales, pero estaba incrementada la secreción de insulina. Este incremento de la secreción de insulina no se vio afectado por historia familiar de DM tipo 2.²⁹ En conclusión, parece ser que las anomalías en la secreción de insulina son las que tardan más tiempo en resolverse.

Diabetes mellitus posterior al episodio de pancreatitis aguda

Dado que la PA se define como una enfermedad reversible, se espera una recuperación total, es decir, exocrina y endocrina en todos los pacientes. Sin embargo, la anomalía del metabolismo de la glucosa es una complicación que puede persistir en algunos casos que han sufrido PA, reflejando afección endocrina que generalmente se manifiesta como DM con una frecuencia de presentación y tiempo de aparición variables.^{3,29,30,52-54} Es probable que la variación en la incidencia de DM posterior a PA se deba al uso de diferentes criterios en la selección de enfermos, porque algunos autores incluyen pacientes con un solo ataque de pancreatitis y otros con episodios recidivantes que pueden corresponder a casos de PC subclínica, además de que algunos autores sólo estudian casos graves. Por otra parte, también el tiempo de seguimiento puede ser variable, algunos evalúan entre seis semanas y seis meses²⁹ y otros entre siete y 48 meses⁵² después de la hospitalización por un cuadro de PA. En el último estudio mencionado se evaluaron 22 pacientes, cuatro de ellos con DM después de un episodio único de PA (18%), asociada a respuesta anormal en la secreción de insulina (tres con hipoinsulinismo y uno con hiperinsulinismo tardío).⁵² De acuerdo con estos resultados, un solo ataque de PA es capaz de dañar al páncreas endocrino, afectar la liberación de insulina y ocasionar DM, por lo tanto se sugiere que como parte del seguimiento de estos enfermos se hagan determinaciones de glucemia y en algunos casos de CTG.

Susceptibilidad para diabetes mellitus posterior a pancreatitis aguda

Los estudios que se han realizado hasta la actualidad no permiten establecer posibles factores de riesgo para desa-

rollar DM posterior a PA. Se ha sugerido que los casos graves son más susceptibles, con fundamento en publicaciones que proporcionan una evidencia clínica débil como es el informe de caso con PA necrótico hemorrágica por colangiopancreatografía endoscópica que desarrolló DM tipo 1,⁵⁶ así como series de pacientes graves en donde más de 60% de ellos desarrollan DM.^{54,55} Sin embargo, estos casos graves no fueron comparados con leves y en casi todos ellos, los pacientes que desarrollaron DM, fueron sometidos a alguna cirugía pancreática por la presencia de complicaciones locales. Por otro lado, en el estudio de Dormeyer HH y cols.⁵⁴ se incluyeron pacientes alcohólicos que continuaron bebiendo después del ataque de PA, lo que pudo contribuir al desarrollo de la disfunción pancreática independientemente de la gravedad del episodio agudo y del antecedente de cirugía, porque el alcoholismo es capaz de perpetuar el daño tóxico sobre el páncreas que pudo ya tener pancreatitis crónica, sospecha diagnóstica que se apoya con el desarrollo concomitante de insuficiencia exocrina en la mayoría de los pacientes analizados en esta serie.⁵⁵ Finalmente, la asociación de DM con la gravedad del episodio de PA se debilita también con el informe de 10 pacientes con PA grave postraumática con resultados negativos, es decir, sin desarrollo de DM manifestada clínicamente, a pesar de que en tres de los casos hubo anomalía en la función exocrina explorada con la prueba de secretina.⁵⁷

Se requieren estudios específicamente diseñados para establecer si la gravedad, la presencia de alguna complicación local como necrosis, absceso o pseudoquistes, o bien el antecedente de cirugía pancreática juega un papel en el desarrollo de DM posterior a PA como se ha sugerido con base en lo antes mencionado.

El conocimiento actual de las enfermedades inflamatorias del páncreas y de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa ha permitido una mejor definición de ambas patologías, lo que constituye un fundamento para explorar en forma más precisa y objetiva su asociación, profundizar en la investigación de posibles mecanismos patogénicos de la afección endocrina y establecer el riesgo de desarrollarla posterior a un episodio de PA.

REFERENCIAS

1. Krejs GJ. Paraendocrine and neoplastic syndromes. Non-insulin-secreting tumors of the gastroenteropancreatic system. In: Wilson W (Ed). Textbook of endocrinology. 9th Ed. USA: WB Saunders; 1998, p. 1663-5.
2. Thompson D, Courtney M, Townsend. Endocrine pancreas. In: Townsend S. Textbook of surgery. 16th Ed. USA: WB Saunders; 2001, p. 646-7.
3. Sjoberg RJ, Kidd GS. Pancreatic diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989; 12: 715-24.

4. Kang SY, Go VL. Pancreatic exocrine-endocrine interrelationship. Clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 551-69.
5. Weber J, Ryan JC. Effects on the gut of systemic disease and other extraintestinal conditions. In: Feldman. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 6th Ed. USA: WB Saunders; 1998, p. 413.
6. Wakasugi H, Funakoshi A, Iguchi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 1998; 33: 254-9.
7. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993; 40: 153-62.
8. Furukawa F, Nishikawa A, Kasahara K, Miyauchi M, Nakamura H, Son HY, et al. Involvement of lipid peroxidation in spontaneous pancreatitis in WBN/Kob rats. *Pancreas* 2001; 22: 427-30.
9. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl 1): 5-20.
10. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M, et al. Report of the Committee on the Classification and Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 65-85.
11. Kuzuya T. Early diagnosis, early treatment and the new diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Br J Nutr* 2000; 84 (Suppl 2): 177-81.
12. Morillas AC, Hernández MA, Morillas AMJ, Aparisi QL, Lluch VI, Ascaso GJF, et al. Nutritional status assessment in diabetes mellitus secondary to chronic alcoholic pancreatitis. *Med Clin (Barc)* 1997; 15(108): 373-6.
13. Screening for diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2001; 24 (Suppl 1): 21-4.
14. Hernández-Jiménez S, Gómez-Pérez FJ. Fisiología del páncreas endocrino. En: Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano-Fernández M. Páncreas. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000, p. 55-63.
15. Rull-Rodrigo JA, Olaíz-Fernández G, Ríos-Torres J, Valles-Sánchez VE, Rojas-Martínez, Gómez-Pérez FJ, et al. Diabetes and impaired fasting glucose: its relationship with sociodemographic factors in Mexican urban adults. (Submitted for publication).
16. Touli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (Suppl 1): 15-39.
17. Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas* 1990; 5: 479-83.
18. Somogyi L, Martin SP, Venkatesan T, Ulrich CD 2nd. Recurrent acute pancreatitis: an algorithmic approach to identification and elimination of inciting factors. *Gastroenterology* 2001; 120: 708-17.
19. Suazo-Barahona J, Carmona-Sánchez R, Robles-Díaz G, Milke-García P, Vargas-Vorácková F, Uscanga-Domínguez L, et al. Obesity: a risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1324-8.
20. Etamb B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
21. Lankisch PG. Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 815-27.
22. Klöppel G. Progression from acute to chronic pancreatitis. A pathologist's view. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 801-14.
23. Paolini O, Hastier P, Buckley M, Maes B, Demarquay JF, Staccini P, et al. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1998; 17: 266-71.
24. Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1999; 45: 317-22.
25. Torres Barrera G, García Rubi E, Robles Díaz G, Uscanga L, Campuzano M. Late complication of diabetes mellitus of pancreatic origin. *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57: 16-20.
26. Larger E, Dubois-Laforgue D. Diabetes mellitus as a complication of chronic pancreatitis: Clinical aspects. *Diabetes* 1999; 48 (Suppl 5): A344.
27. Gorelick FS. Diabetes mellitus and the exocrine pancreas. *Yale J Biol Med* 1983; 56: 271-5.
28. Solomon SS, Duckworth WC, Jallepalli P, Bobal MA, Iyer R. The glucose intolerance of acute pancreatitis: hormonal response to arginine. *Diabetes* 1980; 29: 22-6.

29. Stastna R, Karasova L, Svacek J, Petrsek R, Winkler L, Lanska V, Skala I, Maly J. Endocrine pancreatic secretion in patients after acute pancreatitis. *Pancreas* 1990; 5: 358-60.
30. Olszewski S, Kinalska I, Dlugosz J, Stasiewicz J, Gabryelewicz A. The glucose tolerance, insulin response and pancreatic exocrine function in patients after acute pancreatitis. *Endokrinologie* 1978; 71: 183-91.
31. Ohlsen P. Endocrine and exocrine pancreatic function in pancreatitis. *Acta Med Scand Suppl* 1968; 484: 1-99.
32. Bastidas JA, Couse NF, Yeo CJ, Schmiege RE Jr, Andersen DK, Gingerich RL, Zinner MJ. The effect of pancreatic polypeptide infusion on glucose tolerance and insulin response in longitudinally studied pancreatitis-induced diabetes. *Surgery* 1990; 107: 661-8.
33. Avni B, Haddad R, Kashtan H, Kaplan D, Graf E, Siegal A, et al. Octreotide ameliorates glucose intolerance following acute experimental pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 193-202.
34. Moriai T, Morita Y, Matsui T, Okada M. Type 1 diabetes mellitus associated with clinical acute pancreatitis in an adult. *Pancreas* 2000; 20: 415-6.
35. Gianfrate L, Ferraris L. Acute pancreatitis, hyperlipidemia, and diabetic ketoacidosis: who comes first? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1393-4.
36. Nielson OS, Simonsen E. A case of transient diabetes mellitus in connection with acute pancreatitis. *Acta Med Scand* 1969; 185: 459-62.
37. Nair S, Pitchumoni CS. Diabetic ketoacidosis, hyperlipidemia, and acute pancreatitis: the enigmatic triangle. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1560-1.
38. Rius Riu F, Pizarro Lozano E, Reverter Calatayud JL, Gener Rexach J, Bechini J, Salinas Vert I. Acute pancreatitis in newly diagnosed type I diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis and hypertriglyceridemia. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 622-4.
39. Nsien EE, Steinberg WM, Borum M, Ratner R. Marked hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis. A report of three cases. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 117-21.
40. Yadav D, Nair S, Norkus EP, Pitchumoni CS. Nonspecific hyperamylasemia and hyperlipasemia in diabetic ketoacidosis: incidence and correlation with biochemical abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3123-8.
41. Kabadi UM. Pancreatic ketoacidosis: ketonemia associated with acute pancreatitis. *Postgrad Med J* 1995; 71: 32-5.
42. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2795-800.
43. Fulop M, Eder HA. Plasma triglycerides and cholesterol in diabetic ketosis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1997-2002.
44. Morita Y, Yoshikawa T, Takeda S, Matsuyama K, Takahashi S, Yoshida N, Clemens MG. Involvement of lipid peroxidation in free fatty acid-induced isolated rat pancreatic acinar cell injury. *Pancreas* 1998; 17: 383-9.
45. Kimura W, Mossner J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol* 1996; 20: 177-84.
46. Uscanga L. Identificación del enfermo con pancreatitis aguda grave. En: Herrera MF, Uscanga LF, Robles-Díaz G, Campuzano-Fernández M. *Páncreas*. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000, p. 151-8.
47. Ranson JHC, Pasternack BS. Statistical methods for quantifying the severity of clinical acute pancreatitis. *J Surg Res* 1977; 22: 79-91.
48. Uscanga-Domínguez L, Enríquez JR, Vargas F, Robles-Díaz G, Campuzano M. Criterios pronósticos en pancreatitis aguda. Una alternativa útil y aplicable en nuestro medio. *Rev Gastroenterol Mex* 1988; 53: 67-72.
49. Blamey SL, Imrie CW, O'Neil J, Glamour WM, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-6.
50. Fan ST, Lai ECS, Mok FPT, Lo C-M, Zheng S-S, Wong J. Prediction of severity of acute pancreatitis: an alternative approach. *Gut* 1989; 30: 1591-5.
51. Lankish PG, Blum T, Bruns A, Droge M, Brinkmann G, Struckmann K, et al. Has blood glucose level measured on admission to hospital in a patient with acute pancreatitis any prognostic value? *Pancreatol* 2001; 1: 224-9.
52. Johansen K, Ornholt J. Frequency of diabetes after acute pancreatitis. *Metabolism* 1972; 21: 291-6.
53. Seligson U. Diagnostic criteria, classification and clinical course in pancreatitis. *Acta Chir Scand Suppl* 1982; 512: 1-54.
54. Dormeyer HH, Neher M, Schonborn H, Rohrich H. Long-term results after operative treatment of acute haemorrhagic necrotising pancreatitis. *Deutsch Med Wochenschr* 1979; 104: 1670-3.
55. Páez O, Uscanga L, Nogueron G, Galván E, Robles-Díaz G. Functional impairment after severe acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1987; 32: A1181.
56. Karmy-Jones R, Wensel R, Thurston O, Thomson AB. Acute hemorrhagic pancreatitis and diabetes mellitus following endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Can J Surg* 1984; 27: 405-6.
57. Lankisch PG, Schmidt H. Pancreatic function after injury to the pancreas and traumatic pancreatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1978; 108: 101-4.