

## ◆ MANUSCRITO ORIGINAL

# Evaluación bioquímica de la función pancreática: Pruebas del pancreolauril y de la tolerancia a la glucosa oral

María Beatriz Di Carlo,<sup>1</sup> Fabiana N López Mingorance,<sup>1,2</sup> M del Carmen Maselli,<sup>1</sup> Susana Hamamura,<sup>2</sup> Graciela Otero,<sup>2</sup> Osvaldo M Tiscornia,<sup>2</sup> Gustavo A Negri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dpto Bioquímica Clínica -Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC)- Facultad de Farmacia y Bioquímica

<sup>2</sup> Programa de estudios pancreáticos -Hospital de Clínicas "José de San Martín"- Universidad de Buenos Aires.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2010;40:128-133

### Resumen

**Antecedentes.** El páncreas es una glándula mixta que interviene en la digestión de los nutrientes y en la homeostasis de la glucemia. Una causa de insuficiencia secretora es la pancreatopatía crónica, caracterizada por un proceso inflamatorio que conduce a la fibrosis del páncreas, con pérdida progresiva de las funciones exocrinas y endocrinas de la glándula. **Objetivo.** Consistió en estudiar la relación pancreática exocrina y endocrina en pacientes con pancreopatías y otras alteraciones digestivas no pancreáticas a través de las pruebas del pancreolauril sérico (PLs) y de la tolerancia a la glucosa oral (PTGO), determinándose en el suero glucemia e insulina basales y a los 30, 60 y 120 minutos; amilasa y lipasa y el índice HOMA (modelo homeostático). **Material y métodos.** Se evaluaron 32 pacientes: PTGO normal (n=11, grupo control) y PTGO patológica (n=21). De este último grupo se estudió a un subgrupo (n=11) con diagnóstico de pancreatitis crónica (PC). **Resultados.** Los pacientes que presentaron PTGO patológica en relación con la PTGO normal tuvieron un incremento significativo de la glucemia en los cuatro tiempos y de la insulina a los 120 minutos ( $P < 0,05$ ), y una disminución significativa de los PLs ( $P < 0,05$ ). En los pacientes con PC era mayor el número de hombres que de mujeres y de todos presentaron una PTGO patológica y un PLs significativamente menor ( $P < 0,001$ ). **Conclusión.** Por las pruebas bioquímicas utilizadas, la funcionalidad del páncreas se corresponde con una íntima relación entre el páncreas endocrino y el exocrino. Sugerimos que la prueba de los PLs es útil en el diagnóstico de la PC.

**Palabras claves.** Páncreas, pancreolauril, prueba tolerancia oral glucosa.

### Biochemical profile of the pancreatic function: pancreolauril and oral glucose tolerance tests

#### Summary

**Background.** The pancreas is a mixed gland that takes part in the digestion of nutrients and in the homeostasis of glycemia. Chronic pancreopathy is the cause of secretory insufficiency, characterized by an inflammatory process that leads to fibrosis of the pancreas, with a progressive loss of both exocrine and endocrine functions of the gland. **Objective.** To study both the exocrine and endocrine pancreatic relationship in patients with pancreatopathies and other non-pancreatic digestive alterations, by means of serum pancreolauril (sPL) and oral glucose tolerance tests (OGTT). Glycemia and insulin, basal and at 30, 60 and 120 minutes; amylase and lipase; and the HOMA index (homeostatic model) were determined in serum. **Material and methods.** Thirty-two patients were evaluated: normal OGTT (n=11, control group) and pathologic OGTT (n=21). From the latter group, a subgroup (n=11) with a diagnosis of chronic pancreatitis (CP) was studied. Results. Patients with pathologic OGTT in relation with normal OGTT, presented a significant increase of glycemia at the four periods of time and of insulin at 120 minutes ( $P < 0,05$ ), and a significant decrease of sPL ( $P < 0,05$ ). In patients with CP, men were more than women, and all of them presented a pathologic OGTT and the sPL was significantly lower ( $P < 0,001$ ). **Conclusion.** By the biochemical tests used, pancreas functionality corresponds with a close relationship between exocri-

**Correspondencia:** María Beatriz Di Carlo  
Tel 011-5950-8646/42  
E-mail: dicarlo@ffyba.uba.ar

*ne and endocrine pancreas. Thus, we suggest the use of the sPL test as a helpful tool for the diagnosis of CP.*

**Key words.** *Pancreas, pancreolauryl test, oral glucose tolerance tests.*

El páncreas produce y secreta una cantidad de enzimas que intervienen en el metabolismo de los nutrientes incorporados con la dieta. Los parámetros bioquímicos amilasa y lipasa son medidos en el suero de los pacientes como indicadores primarios de la funcionalidad exocrina del órgano. Cuando la insuficiencia es importante una alteración de los niveles séricos de estas enzimas se relaciona con las manifestaciones clínicas.<sup>1</sup>

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso inflamatorio que conduce a la destrucción progresiva e irreversible, con sustitución por tejido fibroso, del parénquima pancreático exocrino y endocrino. En el diagnóstico de pancreatitis crónica deben considerarse: los factores etiológicos, las manifestaciones clínicas, las imágenes y las pruebas de funcionalidad.<sup>2</sup>

Las pruebas de funcionalidad pancreática ayudan al seguimiento clínico de los pacientes con pancreopatías. Dentro de ellas se han estudiado el *test* de secretina y la prueba de pancreolauryl sérico (PLs).

El *test* de secretina es considerado el método patrón del estudio directo de la funcionalidad pancreática exocrina. A través de esta prueba se estimula al páncreas con secretina, sola o en combinación, para inducir la secreción hidrelática (agua y bicarbonato) y ecbólica (enzimas).<sup>3</sup>

La prueba del PLs es un estudio bioquímico que evalúa en forma indirecta la funcionalidad pancreática exocrina. Se fundamenta en la medida indirecta en suero y/o orina de una colesteroesterhidrolasa pancreática específica. Es una técnica de fácil realización en los laboratorios bioquímicos de rutina. La muestra de elección es el suero porque presenta mayor sensibilidad en grados moderados de disfunción pancreática y no posee las desventajas de la medición en orina. Este estudio es bien aceptado por los pacientes tanto ambulatorios como internados.<sup>4</sup>

Para el estudio del páncreas endocrino se han considerado otras pruebas bioquímicas como la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y la determinación de insulina.<sup>5</sup>

La PTGO mide la capacidad que tiene el organismo de metabolizar la glucosa. Una prueba anormal se observa en pacientes con dificultad en la di-

gestión de los hidratos de carbono.<sup>6</sup> Para la realización de esta prueba se toman muestras de sangre basal y post-ingesta de una solución glucosada. La normalidad de la PTGO depende del equilibrio entre la secreción y la acción de la insulina. Para conocer el estado del páncreas del paciente y estimar el pronóstico y la evolución de la pancreopatía de acuerdo con los resultados obtenidos, esta prueba se realiza conjuntamente con la insulinemia.<sup>7</sup>

El índice HOMA (*homeostasis model assessment*) es un modelo matemático de la interacción glucosa-insulina utilizado para indicar el grado por el cual ellas se combinan y observar en el plasma en condiciones basales una hiperglucemia con concentración de insulina normal, baja o aumentada.<sup>8</sup> Permite estimar la presencia de resistencia insulínica y la función de las células beta.<sup>9</sup>

Nuestros objetivos fueron estudiar la relación pancreática exocrina y endocrina a través de la prueba del PLs, la PTGO y el dosaje de amilasa y lipasa en pacientes con pancreopatías y otras alteraciones digestivas.

## Material y métodos

### Pacientes y muestras

Se estudiaron 32 pacientes adultos que ingresaron al Laboratorio Central-Departamento de Bioquímica Clínica, derivados del Programa de Estudios Pancreáticos del Hospital de Clínicas José de San Martín durante el período comprendido entre agosto de 2006 y julio de 2007. A todos ellos se les realizó la PTGO a cuatro tiempos. Los pacientes fueron clasificados por los resultados de la glucemia obtenidos de la PTGO, de acuerdo con los criterios del comité de expertos en clasificación y diagnóstico de diabetes mellitus<sup>5</sup> en PTGO normal y patológica.

Los pacientes con la PTGO normal eran 11, tenían una edad promedio de 55±18 años, una relación hombres/mujeres de 3 a 8 y un diagnóstico clínico de alteraciones digestivas no pancreática. Fue considerado el grupo control.

Los pacientes con PTGO patológica eran 21, tenían una edad promedio de 58±10 años; una relación hombres/mujeres de 13 a 8 y presentaron diagnóstico clínico de PC en 11 casos, síndrome metabólico en 4, diabetes tipo 2 en 5 y poliquistosis pancreática en 1.

Siete días después se realizó la prueba del PLs a siete tiempos.<sup>4,10</sup>

Ambas pruebas se realizaron bajo estricta supervisión médica. Todas las muestras fueron procesadas al momento del ingreso, previa separación del suero.

De los pacientes que presentaron PTGO patológica, se estudió a un subgrupo de 11 pacientes con diagnóstico de PC establecido por la clínica y las imágenes. Se lo comparó con el grupo control. Las características demográficas de estos pacientes se muestran en la Tabla 1.

A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento y durante el desarrollo de este protocolo se consideraron los lineamientos generales en el campo de la ética de la investigación.<sup>11,12</sup>

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes con pancreatitis crónica y controles.

	Control	PC
n	11	11
Hombres (edad)	3 (58 ± 17 años)	8 (56 ± 11 años)
Mujeres (edad)	8 (54 ± 19 años)	3 (57 ± 8 años)
PTGO	Normal	Patológica

PC: pancreatitis crónica

### Determinaciones y métodos

PTGO.<sup>5</sup> Con un ayuno previo de 12 horas, se les extrajo a los pacientes sangre venosa (muestra basal). A continuación, durante 10 minutos se les dio de beber una solución acidulada con limón de glucosa al 20%, compuesta por 75 g de glucosa anhidra en 375 ml de agua. Luego de esta ingesta se extrajo sangre a los 30, 60 y 120 minutos. De todas las muestras de sangre se separó el suero para la determinación de glucosa e insulina. En la muestra de suero basal se midió además amilasa, lipasa y calcio.

Prueba del PLs.<sup>10</sup> Se realizó utilizando el éster dilaureato de fluoresceína que se administró junto con un desayuno rico en grasas. Se obtuvieron muestras séricas por punción venosa a diferentes tiempos: basal con un ayuno previo de 10 horas y post-desayuno a los 60, 120, 150, 180, 210 y 240 minutos. Se midió la fluoresceína liberada por acción de las arilesterasas pancreáticas específicas a 492 nm en un espectrofotómetro UV-1601-Shimadzu. La lectura medida se multiplicó por el factor obtenido previamente en nuestro laboratorio. El tiempo en el que se observó el máximo de absor-

ción fue considerado como resultado del *test*. Se informó en mg/l de fluoresceína libre. Se diferenció una función pancreática normal o levemente disminuida de una moderada a severa hipofunción de la glándula de acuerdo a un valor de corte de 4,5 mg/l de fluoresceína. Un valor inferior a 2,5 mg/l indicó una pancreatopatía severa.

Amilasa, lipasa y glucosa. Se determinaron en un autoanализador *Hitachi 917-Roche* (Alemania) de acuerdo a métodos internacionalmente recomendados. Para la glucosa se usó un método a 505 nm, glucosa – oxidasa y los resultados se expresaron en mg/dl. Para la amilasa, un método cinético a 405 nm con sustrato protegido con etilideno y los resultados se expresaron en UI/l. Para la lipasa, un método cinético a 340 nm, turbidimétrico, y los resultados se expresaron en UI/l.

Insulina. Se empleó un método de MEIA (enzimoinmunoensayo por micropartículas; *Abbott*) y los resultados fueron expresados en  $\mu$ UI/ml.

HOMA. Para el cálculo del índice se utilizó la siguiente fórmula:  $HOMA = (\text{insulina } (\mu\text{UI/ml}) \times \text{glucemia (mmol/l)}) / 22,5$ .<sup>8</sup>

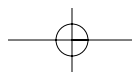
### Análisis estadístico

Se realizó el análisis de comparación de medias utilizando la prueba paramétrica T de *Student* o la no paramétrica *U Mann-Whitney* a dos colas, y se consideró significativa una probabilidad menor o igual al 5%. El *software* utilizado fue el SPSS (SPSS v 12.0, Chicago, IL, EE.UU.).

### Resultados

Los pacientes con PTGO patológica, comparados con el grupo control, presentaron aumentos de glucemia, insulinemia e índice HOMA. Fueron estadísticamente significativos la glucemia basal y a los 30, 60 y 120 minutos; y la insulinemia a los 120 minutos ( $P < 0,005$ ). La actividad sérica de lipasa tuvo una disminución que no fue estadísticamente significativa. El PLs disminuyó significativamente ( $P < 0,005$ ) (Tabla 2).

En los pacientes con diagnóstico de PC, comparados con el grupo control, observamos que el número de hombres fue significativamente mayor al de mujeres ( $P < 0,005$ ), que todos presentaron una PTGO patológica, que el PLs fue significativamente menor ( $P < 0,001$ ); y que el 82% presentó un PLs menor del valor de corte (4,5 mg/dl) (Tabla 3).



**Tabla 2.** Prueba del pancreolaúril sérico, glucosa e insulina a cuatro tiempos (basal, 30, 60 y 120 minutos), índice HOMA, amilasa y lipasa en pacientes con prueba de tolerancia a la glucosa oral normal y patológica.

	PTGO		P
	Normal (n=11)	Patológica (n=21)	
PLs (mg/l)	8,0±2,4	5,5±2,5	< 0,05
Glucosa basal (mg/dl)	91±11	106±26	< 0,05
Glucosa 30 min (mg/dl)	128±15	174±34	< 0,05
Glucosa 60 min (mg/dl)	127±23	204±58	< 0,05
Glucosa 120 min (mg/dl)	99 ±17	183±82	< 0,05
Insulina basal (mUI/ml)	8,5 ±4,2	11,3±10,8	NS
Insulina 30 min (mUI/ml)	53,8±33,4	57,1±54,7	NS
Insulina 60 min (mUI/ml)	72,9±57,3	79,1±64,3	NS
Insulina 120 min(mUI/ml)	35,1±10,9	62,0 ± 52,4	< 0,05
HOMA	1,8±1,1	3,8±3,3	NS
Amilasa(UI/L)	77±39	79±54	NS
Lipasa(UI/L)	73±33	56±23	NS

PLs: pancreolaúril sérico, PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral. Los resultados están expresados como media + desvío estándar.

**Tabla 3.** Prueba de tolerancia a la glucosa oral y prueba del pancreolaúril sérico en pacientes controles y con pancreatitis crónica.

	Control (n=11)	PC (n=11)	P
Hombres/mujeres	3/8	8/3	
PLs Media ± DS	8,0±2,4	3,8±2,1	< 0,001
(mg/dl) Rango	5,2-12	0-7,1	
≤ 4.5 mg/dl	0 (0%)	9 (82%)	
> 4.5 mg/dl	11 (100%)	2 (18%)	
PTGO	Normal	Patológica	

PLs: pancreolaúril sérico, PTGO: prueba de tolerancia a la glucosa oral, PC: pancreatitis crónica.

## Discusión

El *test* de secretina es el método patrón para evaluar la función pancreática exocrina y el grado de severidad de la alteración. Previo al sondeo gastroduodenal se estimula el páncreas con secretina, sola o en combinación con colecistoquinina, ceruléina o bombesina, para inducir tanto la producción hidrelática como la ecbólica. Se analizan los niveles de las enzimas pancreáticas, el volumen y la concentración de bicarbonato en muestras duodenales basal y postestimulación.

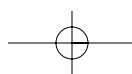
Se denomina déficit cualitativo principalmente a la caída de la concentración de bicarbonato, déficit cuantitativo a la depresión esencial del volumen en 80 minutos, déficit global a la disminución de bicarbonato y enzimas, y déficit discordante al verdadero cuadro de hipersecreción hidrelática. Todos ellos constituirían la expresión de un primer grado de respuesta a la injuria de la glándula.<sup>13-14</sup> Si bien esta prueba es la de mayor sensibilidad y especificidad, su realización presenta varias desventajas: es invasiva, el sondeo debe hacerse bajo control radiológico, es de alto costo y requiere de un personal entrenado para su realización e interpretación, por lo cual se recurre a métodos alternativos más simples y accesibles al laboratorio.<sup>3</sup>

El *test* de los PLs se fundamenta en la determinación indirecta en suero y/o orina de una arilesterasa, la colesteroesterhidrolasa pancreática específica. Para la realización de esta prueba se administra dilaurato de fluoresceína (DLF-éster sintético insoluble en agua) junto a un desayuno estándar rico en grasas. De esta manera se estimula al páncreas que libera la colesteroesterhidrolasa. Ésta actúa sobre el DLF, liberando la fluoresceína que se mide espectrofotométricamente. Esta última se metaboliza absorbiéndose a través de la pared intestinal, conjugándose a su paso por el hígado para luego pasar a la circulación, filtrarse por los túbulos renales y eliminarse en la orina. Es un estudio económico, no invasivo y de factible realización en un laboratorio bioquímico no especializado. La estandarización en nuestro laboratorio de la prueba de los PLs nos permitió obtener un factor de conversión de absorbancia a unidades de concentración, concordante con la bibliografía consultada.<sup>10,15</sup>

En relación al sexo de los pacientes estudiados, se observó una marcada preponderancia de hombres con PC, lo cual es explicable por la protección hormonal de la mujer hasta la menopausia.<sup>16-18</sup>

De acuerdo con los resultados obtenidos al comparar los pacientes que presentaron prueba de tolerancia a la glucosa oral patológica en relación con la prueba normal, observamos aumentos de glucemia, insulinemia e índice HOMA, disminución en la actividad sérica de lipasa y en las concentraciones de PLs, siendo solo estadísticamente significativa la disminución de la prueba de los PLs.

Al evaluar al páncreas de manera global, tanto el componente exocrino (pancreón) como el endocrino (islo de Langherans) y, especialmente, el inter-



juego que se desarrolla en el eje insulo-pancreal,<sup>19</sup> se destaca un hecho paradójico que se desencadena entre la insulina, la amilasa y la lipasa. Éste se da sobre todo en el comportamiento peculiar de la lipasa que, en contraposición a la amilasa, se deprime con el aumento de los niveles de la insulinemia tanto en su síntesis como en su secreción.<sup>20-22</sup>

El índice HOMA es un modelo matemático que permite estimar la resistencia insulínica y la función de las células beta a través de una fórmula. Los resultados de glucemia e insulinemia obtenidos en los cuatro tiempos de la PTGO nos permitieron calcular el HOMA y conocer la tendencia a la sensibilidad insulínica corporal total.<sup>8,9</sup> Observamos en los pacientes con PTGO patológica un mayor HOMA en relación a los que presentaron la prueba normal. Este índice presenta buena correlación con el método de referencia para la evaluación de la sensibilidad insulínica, conocido como método *clamp* hiperinsulinémico.

El *clamp* hiperinsulinémico consiste en realizar una infusión con insulina mientras se evita la hipoglucemia mediante la administración endovenosa de glucosa. Se utiliza para medir la influencia de la insulina administrada en forma exógena en la metabolización de la glucosa luego de un ayuno prolongado. Está diseñado para medir la utilización periférica de la glucosa cuando la producción hepática está suprimida. Es un método laborioso, costoso y no aplicable al laboratorio de rutina porque necesita para su realización personal capacitado y autorizado.<sup>23</sup> En contraste, la PTGO es de fácil realización, menos costosa y segura. Evalúa la respuesta de la glucosa plasmática que representa el efecto neto de la utilización de la glucosa periférica y la producción hepática de la misma. Se ha observado una buena correlación entre el método de *clamp* hiperinsulinémico y la PTGO.<sup>9</sup>

En conclusión, hemos observado que el *test* del PLs, junto con las imágenes y la interpretación médica clínica, permite evaluar las PC. Los resultados inferiores al valor de corte, establecido para nuestra población en 4,5 mg/l, permiten discriminar a los pacientes con patología pancreática crónica. Sugerimos que el *test* del PLs es una prueba bioquímica útil en el diagnóstico y control evolutivo de las PC. La PTGO patológica con valores de insulinemia basal no significativamente diferentes de los pacientes con prueba normal indica que podría observarse el mismo resultado de la prueba en los individuos normales y en los pacientes insulinoresistentes con de-

fecto secretor de insulina debido a la presencia de enfermedad PC.

Al evaluar a través de las pruebas bioquímicas la funcionalidad pancreática tanto exocrina como endocrina observamos valores de PLs disminuidos en los pacientes que presentaban la PTGO patológica. Podemos así confirmar que la funcionalidad del páncreas se corresponde con una íntima relación entre el páncreas endocrino y el exocrino. Desde el laboratorio se trata de incluir pruebas de función pancreática exocrina, como la prueba del PLs para aumentar la sensibilidad de la detección de pancreopatías y su relación con la fisiopatología tanto exocrina como endocrina de la glándula.

## Referencias

1. Tietz NE. Support of the diagnosis of pancreatitis by enzyme tests—old problem, new techniques. *Clin Chim Acta* 1997;257:85-98.
2. Spanier BWM, Dijkgraaf MGW, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008;22:45-63.
3. Sanz de Villalobos E, Carballo Álvarez F. Pruebas de función pancreática exocrina. *Revis Gastroenterol* 2000;4:167-176.
4. Lankisch, PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct test for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci* 1983;28:490-493.
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *DiabCare* 2007;30: S42-S47.
6. Trujillo Ariaga HM. La curva de tolerancia a la glucosa oral. Un enfoque alternativo. *Contactos* 2007;64:21-24.
7. Ferrandini F, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Pettiti M, Natali A, Mari A, DeFronzo RA. Predominant role of reduced beta-cell sensitivity to glucose over insulin resistance in impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2003;46: 1211-1219.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Teacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
9. Kozama Y, Takamura T, Sakurai M, Shindo H, Ohkubo E, Aida K, Harri N, Taki K, Kaneshige M, Tanaka S, Shimamura H, Endo T, Kobayashi T. New insulin sensitivity index from the oral glucose tolerance test. *Diab Res Clin Pract* 2008;79:24-30.
10. Domínguez-Muñoz JE, Malfertheiner P. Optimized serum pancreolauryl test for differentiating patients with and without chronic pancreatitis. *Clin Chem* 1998;44:869-875.
11. Declaración de Helsinki. Asociación Médica Mundial.
12. International Ethical Guidelines for Biomedical Research involving Human Subjects. OMS-CIOMS, 1993.

13. Tiscornia OM, Dreiling D, Yacomotti J, Kurtzbar R, De la Torre A, Farache S. Neural control of the exocrine pancreas: An analysis of the cholinergic, adrenergic and peptidergic pathways and their positive and negative component 1-neural mechanisms. *Mt Sinai J Med* 1987;54:366-383.
14. Tiscornia OM, Dreiling D, Yacomotti J, Kurtzbar R, De La Torre A, Farache S. Neural control of the exocrine pancreas: An analysis of the cholinergic, adrenergic, and peptidergic pathways and their positive and negative components. 2-Integration of neural and hormonal mechanisms. *Mt Sinai J Med* 1988;55:126-131.
15. Domínguez-Muñoz JE, Pieramico O, Büchler M, Malfertheiner P. Clinical utility of the serum pancreolauryl test in diagnosis and staging of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1237-1241.
16. Tiscornia OM, Cresta MA, Lehmann ES de, Celener D, Dreiling D. Estrogen effects on exocrine pancreatic secretion in menopausal women. A hypothesis for menopausal-induced chronic pancreatitis. *Mt Sinai J Med* 1986; 53:353-360.
17. Hilgendorf I, Gellersen J, Mikkat U, Rohwedel J, Krammer H, Müller PK, Kruse CH. Estradiol has a direct impact on the exocrine pancreas as demonstrated by enzyme and vigilin expression. *Pancreatol* 2001;1:24-29.
18. Beaudoin AR, Gondin G, Vachereau A, Cabana C, Grossman A. Steroids and the secretory function of the exocrine pancreas. *Endocrinology* 1986;119:2106-2117.
19. Tiscornia OM, Lehmann ES de, Hamamura S, Negri G, Otero G, Waisman H. Sistema nervioso autónomo y páncreas. Eje exocrino-endocrino. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000;30:253-265.
20. Kleinman R, Ohning G, Wong H, Watt P, Walsh J, Brunnicardi F. Regulatory role of intraislet somatostatin on insulin secretion in the isolated perfused human pancreas. *Pancreas* 1994;9:172-178.
21. Duan R, Wicker C, Erlansson-Albertsson CH. Effect of insulin administration on contents, secretion and synthesis of pancreatic lipase and colipase in rats. *Pancreas* 1991;6:595-602.
22. Abou-Seif M, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2004;346: 161-170.
23. Calvar C, Bengolea S, Hermes R, Lobato M. Evaluación crítica del test de tolerancia oral a la glucosa para el diagnóstico de resistencia insulínica en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Medicina* 2007;67:1-7.