

만성 췌장염에서 통증, 외분비 및 내분비 기능장애의 치료

인제대학교 의과대학 상계백병원 내과
전태주

Management of Pain, Exocrine and Endocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis

Tae Joo Jeon

Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Chronic pancreatitis is the progressive and inflammatory disease which will result in the irreversible destruction and fibrosis of the pancreas. These processes cause chronic pain and pancreatic dysfunctions such as exocrine and endocrine insufficiency. Medical treatment for chronic pancreatitis would be reviewed in this article. Abdominal pain should be accessed by using multidimensional approach including pain intensity, pattern, impact on daily function and quality of life. Abstinence from alcohol and smoking should be strong recommendation. The guideline for analgesic therapy follows the principles of the "pain relief ladder" by World Health Organization. The pancreatic enzyme replacement should be considered when exocrine insufficiency is suspected. Enteric-coated microspheres or mini-microspheres of <2 mm in size with a minimum lipase dose of 40,000–50,000 United States Pharmacopeia are the recommended preparations. These preparations should be taken with main meals. Increasing the oral enzyme dose and the addition of a proton pump inhibitor could be considered in cases of unsatisfactory clinical response. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis is classified as Type IIIc diabetes mellitus. Optimal pharmacological treatment has not been established yet but should promote life-style changes, which may improve glucose control and avoid hypoglycemia. In patients with severe malnutrition, insulin therapy is recommended as a first choice. Treatment for chronic pancreatitis can include medication, therapeutic endoscopy, interventional radiology, and surgery. Among them, medical treatment is the most important and should be well understood.

Received May 4, 2019

Revised Sep. 3, 2019

Accepted Sep. 8, 2019

Corresponding author: Tae Joo Jeon

Department of Internal Medicine, Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea
Tel. +82-2-950-1340 Fax. +82-2-950-1347

E-mail: drtjj@paik.ac.kr

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8137-1633>

Korean J Pancreas Biliary Tract 2020;25(1):5-10

Keywords: Pancreatitis, chronic, Pain, Exocrine pancreatic insufficiency, Diabetes mellitusThis is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2020 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

만성 췌장염은 췌장의 비가역적, 진행성 염증 질환으로 췌장

조직이 손상되고 섬유화가 진행되면서 췌장 실질과 주췌관의 형태학적인 변화가 생긴다. 이런 변화는 만성 췌장염 환자에서 통증, 외분비장애(exocrine insufficiency)와 내분비장애

(endocrine insufficiency)를 일으키게 된다.¹

만성 췌장염 환자에서 통증은 주로 상복부에서 등으로 방사되며 둔탁하고 예리하면서 잘 호전되지 않는다. 만성 췌장염 환자의 약 75%에서 진단 당시부터 통증을 호소하며 약 85-97%의 환자에서는 병의 진행 정도에 따라 증상이 나타나게 된다.² 어린 나이에 만성 췌장염을 앓거나 알코올성 만성 췌장염에서 통증이 특히 잘 생긴다. 만성 췌장염이 점차 악화되어 췌장 실질이 모두 파괴되면 통증이 없어진다는 탈진(burn-out) 가설이 있으나 근거는 부족하다.³ 또한 내분비, 외분비 기능장애 개선과 통증 완화의 관련성도 아직 정립되지 않았다.² 강하고 지속적인 통증은 삶의 질을 떨어뜨리고 일상이나 직장 생활에 장애를 가져올 수 있어 적절한 통증 치료가 중요하다.⁴

만성 췌장염 환자의 영양 평가는 중요하며 신체 계측(체중, 체질량지수 등), 생화학적 영양인자 검사(알부민, 전알부민, 레티놀결합단백질, 트랜스페린, 지용성 비타민, 마그네슘, 아연 등), 골밀도 검사 등으로 평가할 수 있다.⁵ 외분비장애가 생기면 지방과 관련된 흡수장애(malabsorption)와 영양실조(malnutrition)가 생긴다. 체중감소, 설사, 복부 팽만감, 지방변(하루 지방 배출>15g) 등이 나타나고 혈액검사에서 생화학적 영양인자들의 감소와 골다공증이 생긴다.⁶

만성 췌장염에 의하여 2차적으로 발생하는 당뇨병을 3c형 당뇨병(T3cDM)으로 분류한다. 발생률은 5%에서 80%까지 보고하고 있으며 한국은 7%로 보고되고 있다. 이러한 차이는 만성 췌장염의 원인, 지역, 인종, 추적 관찰 기간 등이 다르기 때문이다.^{7,8} 본고에서는 이러한 통증, 외분비, 내분비장애에 대한 내과적 치료를 알아보고자 한다.

본 론

1. 통증의 병태 생리

주췌관 협착 때문에 췌장 샘 구조가 변하고, 췌석이 주췌관 압력을 올려 통증이 생긴다는 가설을 배관 가설(plumbing theory)이라 한다.⁹ 하지만 주췌관 스텐트 배액술에도 통증이 좋아지지 않는 환자가 있고, 췌석, 췌관 협착 및 확장이 있어도 통증이 없는 환자가 있기 때문에 모든 통증이 설명되지 않는다.¹⁰ 최근에는 신경병적인 기전으로 췌장 신경(자율 신경)의 변화로 통증이 생긴다고 설명하고는 있다.¹¹ 췌장 신경(자율 신경)이 변하고, 통각과 관련된 말초신경로와

중추신경로가 과민해지면서 통증 반응이 더 심해지고(통각과민), 정상 생리 자극도 통증으로 느낄 수 있게 된다(무해자극통증).⁹

2. 통증의 원인

통증의 원인이 췌장에서 오는 것인지 췌장 이외의 병이나 합병증에서 오는 것인지를 정확히 진단하는 것이 중요하다. 특히, 소화성궤양과 소화기암 등의 동반 질환 발생률이 높아 철저한 검사가 필요하다. 만성 췌장염의 합병증인 가성낭종, 십이지장, 담도 폐쇄 등도 통증의 원인이 될 수 있다. 췌석, 췌관 협착, 염증성 종괴 등으로 인한 통증은 내시경적, 방사선학적 혹은 외과적인 치료가 필요할 수 있다.^{12,13} 췌장의 구조적 변화가 경미하지만 통증이 심하거나 췌석, 췌관 협착 등을 치료 하였는데도 통증이 좋아지지 않는 경우에는 신경성 통증도 고려해야 한다.¹⁴ 마약성 진통제를 장기간 사용해서 생기는 변비, 복부 팽만감 등의 장기능 장애나 마약성 진통제로 유발되는 통각 과민도 통증 원인으로 감별해야 한다.¹⁵

3. 통증의 평가

통증의 평가는 통증 강도를 반영하는 시각상사척도(visual analogue scale)를 많이 사용하는데 통증 강도 외에도 지속 시간, 악화 빈도, 삶의 질에 대한 영향 등이 평가되어야 한다. 다각도 평가에 대한 점수체계나 설문지가 개발되고 있으나 아직까지 확립된 것은 없어 향후 이에 대한 연구가 필요하다.^{3,4} 정량적인 평가로 정량감각 검사(quantitative sensory testing)가 있어 실험적인 연구에서 이용되고 있다.¹⁶

4. 통증의 치료

금주와 금연은 통증 개선에 도움이 된다고 알려져 있다.^{15,17-19} 유럽소화기학회 지침에서 췌장효소와 항산화제는 통증 치료로 추천되지 않는다.²⁰ 하지만 고함량의 단백분해효소(>25,000 USP [United States Pharmacopeia])를 가진 비피복형(uncoated) 췌장효소를 하루에 4회씩 첫 6-8주 동안 시도해 볼 수 있다.²¹ 비피복형 췌장효소는 산도(pH) 4.0 이내인 십이지장에서 배출되어 콜레시스토키닌분비인자를 분해시켜 콜레시스토키닌을 감소시킨다. 콜레시스토키닌이 감소되면 췌액분비가 적어져 통증이 완화될 수 있으며 위 내에서 불활성화되지 않도록 프로톤펌프억제제를 병용하는 것이 좋다.²² 항산화제의 경우,

효과가 있다는 기존의 연구들이 있지만 대상환자 수가 적고, 환자군의 분포나 사용한 항산화제의 종류가 모두 달라 증거는 부족한 상태이다.^{23,24} 하지만 코크란 메타분석에서 항산화제 사용군이 대조군보다 통증이 다소 감소하였다는 결과가 있어 초기에 셀레늄, 아스코르빈산, 카로틴, 토코페롤, 메티오닌 등의 복합요법을 시도해 볼 수도 있다.²⁵

진통제 사용 지침은 세계보건기구에서 제공하는 통증 이완 사다리(pain relief ladder)를 따른다. 비마약성 진통제(1단계)부터 마약성 진통제(3단계)까지 순차적으로 진통제를 사용하면서 통증이 소실될 때까지 역가를 적절하게 조정하는 것이다.²⁶ 비마약성 진통제인 파라세타몰은 1단계에서 선호되며 비스테로이드소염제는 소화기계 부작용 때문에 피하는 것이 좋다. 만약 소화성 궤양의 위험성이 있다면 프로톤펌프억제제를 병용 투여하는 것이 좋다.²⁷ 트라마돌은 2단계에서 선호되며 모르핀보다 소화기 부작용이 적다.²⁸ 모르핀은 3단계에서 선호되며 의존성이나 부작용이 자주 생기지만 진통효과가 가장 크다. 알코올성 만성 췌장염 환자에서 모르핀은 의존성이 높아지고 간 대사장애가 생길 수 있어 주의를 요한다.²⁹ 옥시코돈이 내장성 통증에 더 효과적이라는 보고도 있어 아편유사제를 사용할 때 종류를 바꾸어 사용해 보는 것도 도움이 될 수 있다.^{29,30} 아편유사제 사용 적응증 및 지침은 나라마다 다르나, 일반적으로 저용량으로 시작하고 의존성이 생기지 않도록 용량 및 투여 간격을 조정해야 한다. 경피 투여는 경구 투여가 불가능하거나 흡수장애가 있을 때 사용하고 처음부터 처방하는 것은 권고되지 않는다. 아편유사제를 지속적으로 사용할 경우 변비, 역류, 가스, 복부 팽만감 등을 유발하여 통증이 생기므로 이러한 경우 약을 끊고, 필요하면 길항제를 투여하는 것이 도움이 된다. 아편유사제 사용 환자의 5%에서 용량을 증가시키면 통증이 역설적으로 증가하는 마약중증후군(narcotic bowel syndrome)이 생긴다. 이때는 용량을 점차 감소시키는 것이 바람직하다.¹³

진통 보조 요법으로 항우울제, 항경련제, 항불안제 등을 투여해 볼 수 있다. 항우울제는 기능성내장 통증 질환에 효과적이나 만성 췌장염의 통증에 대해서는 명확히 연구되지 않았다. 하지만 만성 췌장염 환자가 통증과 함께 기분장애(mood disorder)를 동반하는 경우 선택적 세포토닌 재흡수 억제제를 저용량부터 사용해 볼 수 있으며 부작용이 적은 장점이 있다. 신경병성 통증에 효과적인 가바펜틴(gabapentin)과 프레가발린(pregabalin)은 만성 췌장염 위약 대조군 연구에서 통증을 개선시키고 부작용은 적었다.^{31,32} 두 약제를 신경생리학적인

검사에서 이상이 있을 때 사용하면 효과적이거나, 검사 시행이 현실적으로 어렵다. 만성 췌장염 환자가 극심한 통증을 호소하면 아편유사제와 보조 치료제 병용 요법이 우선적으로 추천된다.³³ 아편유사제와 보조 치료제 병용 요법에도 통증 조절이 안되면 케타민, 옥트레오타이드, 클로니딘, 벤조디아제핀, 정신병약 등을 시도해 볼 수 있다.

5. 외분비장애의 치료 및 평가

지방변이 하루에 15 g 이상이 배출되어 흡수장애가 의심되면 췌장효소를 투여하였으나 최근에는 변에서 지방 정량 측정 없이 임상적으로 의심되면 투여할 수 있다. 또한 신체 체중이나 생화학적 영양인자 검사에서 영양실조가 진단되거나 췌장기능 검사에서 이상이 있을 때에도 투여할 수 있다.⁶ 흡수장애 증상이 모호할 때는 췌장효소를 4주에서 6주 정도 투여하여 반응을 살펴볼 수 있다. 위산도에서 불활성화되지 않고 산도 5.5가 넘는 십이지장에서 빠르게 분해되려면 장피복(enteric coated) 제형이 유리하다.³⁴ 1.8-2.0 mm 크기의 미세구(microsphere)보다 1.0-1.2 mm 크기의 최소 미세구(mini-microsphere)가 위에서 음식과 섞여 함께 효율적으로 배출되어 효과적이다.^{35,36} 췌장효소는 미즙(chyme)과 섞여야 효과가 있으므로 음식과 함께 복용하는 것이 좋다. 제형을 2개 이상 복용할 경우에는 식사 시작할 때와 식사 중간에 나누어서 복용하는 것이 좋다.³⁷ 리파아제의 최소 용량은 식사할 때는 40,000-50,000 USP이고, 간식을 먹을 때는 식사 때 용량의 절반이 권장된다.^{38,39} 췌장효소의 효과 판정은 지방변, 체중감소, 가스 팽만 등의 증상 개선과 삶의 질 개선이 얼마나 이루어졌는지를 살펴야 한다.⁴⁰ 췌장효소를 복용하면서 췌장기능 검사(coefficient of fat absorption 혹은 ¹³C-MTG-BT)를 시행해 보는 것도 도움이 되나, 검사 과정이 번거롭고 어렵다. 따라서 최근에는 시행이 간편한 분변 엘라스타아제 검사(fecal elastase test)를 많이 이용한다. 췌장효소 투여에도 호전이 없으면 리파아제의 용량을 2-3배 늘려보거나 프로톤펌프억제제나 항생제를 같이 사용하여 십이지장 산도를 높이고 소장세균 과증식을 억제할 수 있다.^{41,42}

6. 내분비장애의 진단 및 치료

만성 췌장염 환자가 당뇨병이 발생할 위험인자로 수술 치료 병력(특히 원위 췌장 절제술), 고령, 과도한 흡연, 췌장 실질 석회화, 긴 유병기간 등이 있으며 성별과 가족력도 관련 있다.

체질량지수, 아연 등의 관련성은 확립되지 않았으며 고지방식이 섭취나 다양한 유전적 변이는 연관성이 없다.²⁰ 당뇨병은 공복 혈당 ≥ 126 mg/dL 혹은 HbA1c $\geq 6.5\%$ 로 진단한다. 당뇨병이 의심되거나 진단기준에 맞지 않으면 75 g 경구포도당부하 검사를 시행하여 식후 2시간 혈당이 200 mg/dL를 넘는지 확인한다. 선별 검사는 증상이 없어도 매년 시행하는 것이 좋다. 만성 췌장염에 의한 3c형 당뇨병을 진단하기 위해서는 1형과 2형 당뇨병을 감별해야 한다. 진단 주기준은 2가지 항목으로 만성 췌장염의 확진과 1형 당뇨병 자가면역표지자 음성을 모두 만족해야 한다. 부기준은 4가지 항목으로 베타 세포의 기능 저하, 과도한 인슐린 저항성의 부재, 인크리틴 분비 장애, 지용성 비타민과 미세영양소 결핍이 있으며 2가지 이상을 만족하면 진단할 수 있다. 따라서 1형 당뇨병 관련 자가면역표지자, 인슐린 저항성 검사(homeostasis model assessment for insulin resistance), C-펩티드 혈당 비율, 글루카곤양 펩티드(glucagon-like peptide-1), 췌장 폴리펩티드, 지용성 비타민, 미세영양소, 췌장 영상촬영 등의 검사가 필요하다.^{43,44} 3c형 당뇨병은 25%에서 혈당 수치가 급격히 변동될 수 있어 불안정 당뇨병(brittle diabetes)이라고 부르고 급성 합병증으로 저혈당, 케톤산혈증이 많고, 만성 합병증으로 미세혈관병(microvascular disease)이 흔하다.⁴⁵ 망막증 발생률은 1형 당뇨병과 유사하고 유병기간이 길수록 증가한다.⁴⁶ 신장 기능 저하는 미세알부민뇨(microalbuminuria) 혹은 사구체 과여과(glomerular hyperfiltration) 때문에 생기며 거대알부민뇨(macroalbuminuria)는 드물다.⁴⁷ 신경병증은 흔하지만 거대혈관(macrovascular)과 관련된 합병증은 드물다.⁴⁷ 적절한 혈당 조절과 함께 저혈당이 생기지 않도록 하는 것이 중요하다.⁴⁸ 영양실조가 심하면 인슐린 치료를 고려해야 한다. 혈당이 많이 높지 않고 인슐린 저항성이 동시에 있으면 메트포민(metformin) 투여가 권장되지만 알코올성 만성 췌장염 환자는 락트산증이 생길 수 있어 피하는 것이 좋다.⁴⁹ 글리니드(glinide)는 저혈당 위험성이 높으나 반감기가 짧아 인슐린 치료 전에 잠깐 투여해 볼 수 있다. 이러한 혈당 조절과 함께 적절한 췌장효소 투여는 필수적이다. 설폰요소제, 티아졸리디네디온, 알파-글루코시다아제 억제제 등의 경구혈당강하제는 부작용이나 금기증이 있어 충분한 연구 결과가 나올 때까지는 사용하지 않는 것이 좋다.⁴⁸

결론

만성 췌장염에서 동반되는 통증, 외분비장애, 내분비장애는

일상 생활이나 직업 생활에 영향을 주고 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있으므로 정확한 진단, 효과적인 치료, 객관적인 치료 효과 판정이 필요하다. 효과적인 치료를 위해서는 다각적인 접근이 필요하며 내과적 치료는 가장 기본이 되므로 치료 지침에 대해서 숙지하는 것이 중요하다.

요약

만성 췌장염은 점진적인 염증성 질환으로 췌장의 비가역적인 손상 및 섬유화를 유발한다. 이러한 과정은 통증과 외분비장애, 내분비장애와 같은 췌장기능 이상을 일으킨다. 통증은 가장 흔한 증상으로 췌장의 구조적 변화와 신경병적 이상으로 생긴다. 통증 평가는 강도, 지속 시간, 빈도, 삶의 질 등과 연관하여 다각도로 평가해야 한다. 통증의 치료를 위하여 금주, 금연이 필수적이다. 진통제 사용은 세계보건기구 지침을 따르며 그 외에 췌장효소, 항산화제, 항우울제, 항경련제 등을 사용할 수 있으나 표준화된 지침은 없고, 상황에 따라 사용할 수 있다.

외분비장애에 췌장효소를 투여할 수 있으며 크기가 2 mm보다 작은 장피복형 최소 미세구이면서 리파아제 함량이 최소 40,000-50,000 USP인 것이 좋다. 식사와 함께 복용하고 치료 반응이 없으면 용량을 늘리거나 프로토펙프억제제나 항생제를 추가해 볼 수 있다.

만성 췌장염과 관련된 당뇨병은 3c형 당뇨병으로 조기 진단 및 매년 추적 검사가 중요하며 1형과 2형 당뇨병과의 감별도 중요하다. 적절한 약물 치료에 대한 지침은 현재 없는 상태로 당조절이 잘되고 저혈당이 오지 않도록 생활 개선을 해주는 것이 중요하다. 영양실조가 심할 때는 1차적으로 인슐린 사용이 권장된다.

국문 색인: 만성 췌장염, 통증, 외분비장애, 당뇨병

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2016;387:1957-1966.
2. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-1487.

3. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis: a prospective cohort study. *Gut* 2011;60:77-84.
4. Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, Frøkjær JB, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials. *Pancreatology* 2014;14:497-502.
5. Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional therapy in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2018;47:95-106.
6. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:219-228.
7. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c). *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:338-342.
8. Garg PK, Tandon RK. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:998-1004.
9. Pasricha PJ. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:140-151.
10. Wilcox CM, Yadav D, Ye T, et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:552-560.
11. Anderson MA, Akshintala V, Albers KM, et al. Mechanism, assessment and management of pain in chronic pancreatitis: recommendations of a multidisciplinary study group. *Pancreatology* 2016;16:83-94.
12. Bang UC, Benfield T, Hylstrup L, Bendtsen F, Beck Jensen JE. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology* 2014;146:989-994.
13. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013;19:7282-7291.
14. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrøm ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008;57:1616-1627.
15. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7231-7240.
16. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2-S15.
17. Yadav D, Slivka A, Sherman S, et al. Smoking is underrecognized as a risk factor for chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2010;10:713-719.
18. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252-1261.
19. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon* 2014;60:530-550.
20. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5:153-199.
21. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2017;17:720-731.
22. Sikkens EC, Cahen DL, Kuipers EJ, Bruno MJ. Pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:337-347.
23. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136:149-159.
24. Siriwardena AK, Mason JM, Sheen AJ, Makin AJ, Shah NS. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis: the ANTICIPATE study. *Gastroenterology* 2012;143:655-663.
25. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD008945.
26. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995;274:1870-1873.
27. Thiagarajan P, Jankowski JA. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:197-206.
28. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-1116.
29. Drewes AM, Jensen RD, Nielsen LM, et al. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:60-78.
30. Eisenach JC, Carpenter R, Curry R. Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis. *Pain* 2003;101:89-95.
31. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011;141:536-543.
32. Gurusamy KS, Lusuku C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011522.
33. Olesen SS, Juel J, Graversen C, Kolesnikov Y, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7292-7301.
34. Dutta SK, Rubin J, Harvey J. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1983;84:476-482.
35. Ramesh H, Reddy N, Bhatia S, et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000

- enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2013;13:133-139.
36. Thorat V, Reddy N, Bhatia S, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis--a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:426-436.
 37. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.
 38. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:156-162.
 39. Halm U, Löser C, Löhr M, Katschinski M, Mössner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:951-957.
 40. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use. *Pancreatology* 2015;15:589-597.
 41. Bruno MJ, Rauws EA, Hoek FJ, Tytgat GN. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis Sci* 1994;39:988-992.
 42. Casellas F, Guarner L, Vaquero E, Antolín M, de Gracia X, Malagelada JR. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency. *Pancreas* 1998;16:481-486.
 43. Rickels MR, Bellin M, Toledo FG, et al. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest 2012. *Pancreatology* 2013;13:336-342.
 44. Ewald N, Bretzel RG. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c)--are we neglecting an important disease? *Eur J Intern Med* 2013;24:203-206.
 45. Bittner R, Butters M, Büchler M, Nägele S, Roscher R, Beger HG. Glucose homeostasis and endocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis before and after surgical therapy. *Pancreas* 1994;9:47-53.
 46. Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1990;98:1577-1581.
 47. Koizumi M, Yoshida Y, Abe N, Shimosegawa T, Toyota T. Pancreatic diabetes in Japan. *Pancreas* 1998;16:385-391.
 48. Cui Y, Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. *Pancreatology* 2011;11:279-294.
 49. Cavallini G, Vaona B, Bovo P, et al. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. *Dig Dis Sci* 1993;38:497-501.