

Diabetes Pancreatogénica: Interrelaciones exo-endocrinas

Esteban Pinto K^{1,2,*}, Zoltán Berger³.

Pancreatogenic Diabetes: The Exocrine–Endocrine Axis

RESUMEN

La diabetes pancreatogénica es un tipo específico de diabetes secundaria a enfermedades del páncreas exocrino. Frecuentemente se confunde con otros tipos de diabetes y suele ser clasificada de forma incorrecta. No constituye una entidad única, sino que puede presentarse en el contexto de diversas patologías pancreáticas exocrinas, mediante distintos mecanismos de hiperglicemia. Esta condición se asocia a un mayor riesgo de hipoglicemia, por lo que requiere un seguimiento clínico estrecho. **Objetivo:** Revisar los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de las interrelaciones exocrino–endocrinas del páncreas, así como las características clínicas de esta forma específica de diabetes, con el propósito de favorecer un diagnóstico, tratamiento y seguimiento adecuados. **Metodología:** Revisión narrativa. **Resultados:** Se ofrece una visión multidisciplinaria de la diabetes pancreatogénica, abarcando su definición, patogénesis, epidemiología y abordaje terapéutico, integrando la perspectiva tanto endocrina como exocrina del páncreas. **Conclusiones:** El manejo de la diabetes pancreatogénica debe ser individualizado y multidisciplinario, con énfasis en la prevención y tratamiento de la malnutrición, e incluyendo insulinoterapia junto con terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas.

Palabras clave: Diabetes Mellitus; Enfermedades Pancreáticas; Insuficiencia Pancreática Exocrina.

ABSTRACT

Pancreatogenic diabetes is a specific form of diabetes secondary to exocrine pancreatic disease. It is often misclassified or confused with other types of diabetes. It is not a single clinical entity but occurs in

¹Unidad de Diabetes, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile.

²Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

³Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Esteban Pinto Kaliski / epintokaliski@gmail.com
Dinamarca 621, Oficina 31, Temuco, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 14 de marzo de 2025.
Aceptado: 04 de junio de 2025.

association with various exocrine pancreatic disorders, through different mechanisms of hyperglycemia. This condition is associated with an increased risk of hypoglycemia, making close clinical monitoring essential. **Aim:** To review the physiological and pathophysiological aspects of the exocrine–endocrine interplay of the pancreas, as well as the clinical features of this specific type of diabetes, in order to support accurate diagnosis, treatment, and follow-up. **Methodology:** Narrative review. **Results:** A multidisciplinary overview of pancreatogenic diabetes is presented, covering its definition, pathogenesis, epidemiology, and management, integrating both endocrine and exocrine pancreatic perspectives. **Conclusions:** The management of pancreatogenic diabetes should be multidisciplinary and individualized, with a focus on preventing and treating malnutrition, and combining insulin therapy with pancreatic enzyme replacement therapy.

Keywords: Diabetes Mellitus; Exocrine Pancreatic Insufficiency; Pancreatic Diseases.

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de enfermedades metabólicas, de distinta etiología, caracterizada por hiperglicemia, originada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina¹. Se clasifica, de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA), en 4 grandes grupos: diabetes mellitus tipo 1 (DM1), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional². Dentro de los otros tipos específicos de diabetes se encuentra una entidad muy distinta a las demás, asociada a patologías del páncreas exocrino.

Se denomina Diabetes Pancreatogénica a la que es secundaria a enfermedad del páncreas exocrino². También clásicamente se le ha denominado diabetes tipo 3c (DM3c), nombre atribuido a la clasificación de la ADA². No se trata de una entidad única, sino que ocurre en relación a una amplia variedad de enfermedades pancreáticas exocrinas, con diversos mecanismos de hiperglicemia. En la tabla 1 se resume la clasificación de la DM3c según los distintos mecanismos que la originan.

La DM3c es poco conocida para un grupo importante de los profesionales de la salud y es importante llamar la atención de un hecho evidente pero frecuentemente olvidado: el páncreas endocrino y exocrino conviven en un mismo órgano e interactúan continuamente entre sí, por lo que el enfoque del estudio, tratamiento y seguimiento debe ser multidisciplinario, con énfasis en una estrecha comunicación y trabajo conjunto entre diabetólogos y gastroenterólogos.

Interrelaciones exo-endocrinas

El tipo dominante de las células pancreáticas es la célula acinar. Los islotes representan menos del 2% de la masa pancreática³. Sin embargo, la vascularización de los islotes es la más rica: la sangre llega por la primera vez a las células insulares y se dirige a los grupos de células acinares en la vecindad³. La insulina tiene receptores en la célula acinar⁴ y aumenta la secreción de las enzimas digestivas estimuladas por colecistoquinina (CCK)^{5,6}. Además tiene un efecto trófico protector: se ha demostrado menor

Tabla 1. Enfermedades del páncreas exocrino.

Mecanismos potenciales	Etiología
Ausencia completa de islotes congénita o adquirida	• Agenesia pancreática • Pancreatectomía total
Ausencia de islotes funcionantes parcial adquirida	• Pancreatitis crónica • Pancreatectomía parcial • Pancreatitis aguda grave • Fibrosis Quística • Hemocromatosis
Paraneoplásica	• Adenocarcinoma ductal pancreático

*Adaptada de: Hart, et al.⁹

daño en pancreatitis experimental en ratas tratadas con insulina⁷. Como consecuencia de esta circulación, las células insulares presentan mayor resistencia a un eventual daño, seguidas por las células acinares “teleinsulares”, más cercanas a los islotes. Por otra parte, la amilasa producida por el páncreas exocrino es necesaria para la absorción adecuada de los hidratos de carbono y además interfiere con la secreción de insulina y de glucagón⁸. El daño del páncreas exocrino afecta también a los islotes y provoca trastornos de diferente severidad en el metabolismo de los carbohidratos, pudiendo ocasionar DM3c. Por otro lado, el páncreas exocrino está con frecuencia afectado en los pacientes con DM1 y DM2, aunque sin sintomatología clínica evidente en la mayoría de los casos.

Mecanismo patológico de la DM3c

El mecanismo patológico predominante es la deficiencia en la producción de insulina. En ese aspecto, se asemejaría más a la DM1 que a la DM2. Sin embargo, los marcadores de autoinmunidad dirigidos contra las células β de los islotes deben estar ausentes en la DM3c.

El daño del páncreas exocrino es generalmente previo al desarrollo de la diabetes, aunque puede

ser también simultáneo: se produce daño del parénquima exocrino, lo que repercute en las células de islotes, produciéndose daño morfológico y funcional de las células endocrinas. Se ha determinado que ya con un 65% de disminución de las células β se manifestaría la disglucemia⁹. Por otro lado, se ha descrito también desdiferenciación de las células β , adquiriendo morfología similar a la de las células α . El resultado final es la producción disminuida de insulina acompañada con frecuencia de la reducción de glucagón y de polipéptido pancreático (PP)^{10,11,12,13}. Este último se puede utilizar en la confirmación de la DM3c, demostrando ausencia de su alza postprandial plasmática¹².

Epidemiología

Se desconoce con exactitud la prevalencia de DM3c, sin embargo, se estima que correspondería a 1-9% de los pacientes con DM^{2,14}. Existe un gran desconocimiento en relación a esta entidad y suele confundirse con otros tipos de diabetes, llegando a clasificarse erróneamente hasta en 49% de los casos^{2,14}. Se diagnostica frecuentemente en forma equivocada como DM2 y en menor medida como DM1. En la tabla 2 se resumen las principales características de la DM3c versus

la DM2 y DM1. Hart, et al. utilizando los datos epidemiológicos conocidos de pancreatitis crónica, cáncer de páncreas y diabetes mellitus en EEUU, estimaron que 0,5-1,0% de los pacientes con diabetes tendría DM3c¹⁰. Otros han señalado cifras mucho más elevadas, alcanzando hasta un 7-9% de las personas que viven con diabetes¹⁴.

Criterios diagnósticos y características clínicas

Existen criterios mayores y menores para el diagnóstico de Diabetes Pancreatogénica¹⁰. Sin embargo, éstos no están exentos de limitaciones tales como: superposición de características con otros tipos de diabetes, presencia de insulinoresistencia coexistente y la disponibilidad de recursos radiológicos y de laboratorio adecuados. En la tabla 3 se resumen los criterios diagnósticos de DM3c.

Conociendo el mecanismo patológico, las parti-

cularidades clínicas son más comprensibles. La producción deficiente de insulina explica que muchos de los pacientes requieran de aporte insulínico exógeno. Por otro lado, la reducción de glucagón y la sensibilidad periférica a insulina frecuentemente normal se asocian a hipoglicemia, la que es extremadamente habitual en pacientes con DM3c. En un estudio que comparó monitoreo continuo de glucosa (MCG) versus automonitoreo con glicemias capilares en DM3c se detectó hipoglicemia predominantemente nocturna en 90,4% de los pacientes a través de MCG vs 38,5% con glucometrías capilares, presentando síntomas sólo un 29%¹⁵. Dado este contexto, los pacientes con DM3c, idealmente debieran contar con MCG para un correcto control y manejo individualizado de su diabetes, permitiendo una mayor detección de eventos de hipoglicemia, que en muchos casos pueden ser inadvertida.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de Diabetes Pancreatogénica (DM3c).

	DM1	DM2	DM3c
Cetoacidosis	Común	Rara	Rara
Hipoglicemia	Común	Rara	Común
Niveles de Insulina	Bajos	Altos	Bajos
Niveles de Glucagón	Normales o altos	Normales o altos	Bajos
Niveles de PP	Normales o bajos (tardío)	Altos	Bajos
Edad típica de Inicio	Niñez o adolescencia	Adulthood	Cualquiera
Etiología típica	Autoinmune	Obesidad	Pancreatitis, Cáncer de Páncreas, Fibrosis Quística, pancreatectomía

*PP: Polipéptido Pancreático.

Tabla 3. Criterios diagnósticos Diabetes Pancreatogénica (Tipo 3c).

Criterios Mayores
• Presencia de insuficiencia pancreática exocrina (constatada por Test de Elastasa-1 Fecal o test de función directa) • Imágenes pancreáticas patológicas (considerar TC, RM o ultrasonido endoscópico) • Ausencia de marcadores inmunológicos de DM1.
Criterios Menores
• Alteración en la función de las células Beta (HOMA-B, razón péptido C/glucosa) • Sin resistencia a la Insulina excesiva (HOMA-IR) • Alteración en la secreción de Incretinas y de PP • Bajos niveles séricos de vitaminas liposolubles (A,D,E,K)

*TC: Scanner; RM: Resonancia Magnética; DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1; HOMA-B: Modelo de Homeostasis de la Función de las Células Beta; HOMA-IR Modelo de Homeostasis de la Resistencia a la Insulina; PP: Polipéptido Pancreático. ** Tabla elaborada a partir de: Hart, et al.⁹

Diabetes y pancreatitis aguda

Se estima que la incidencia de diabetes mellitus, luego de 1 año de un primer episodio de pancreatitis aguda (PA), alcanzaría un 15% y llegaría a un 23% a los 5 años¹⁶. Dentro de los predictores para desarrollo de DM3c secundaria a PA estarían: severidad (una mayor pérdida de células de los Islotes conduciría a un mayor riesgo), etiología (el alcohol tendría mayor asociación). Otros factores de riesgo, al ingreso hospitalario que podrían predecir la aparición de diabetes, serían: índice de masa corporal (IMC), edad, triglicéridos, glicemia y niveles de colesterol LDL¹⁶. Según sus observaciones, 4 de cada 10 pacientes con PA presentaría hiperglicemia: transitoria en la mitad de ellos y persistente en el resto, evolucionando a DM. Por consiguiente, se recomienda un seguimiento estrecho, desde el punto de vista glicémico, de los pacientes con antecedente de PA, en particular si el cuadro fue grave con complicaciones sistémicas y locales, si se trata de una persona mayor y/o tiene antecedentes familiares de DM. Por otro lado, ante una duda diagnóstica, un nivel bajo de oxintomodulina

podría ayudar en la diferenciación de DM3c y DM2 después de una PA¹⁷.

Diabetes y pancreatitis crónica

La pancreatitis crónica es una enfermedad fibro-inflamatoria del páncreas, que lleva a su destrucción en forma progresiva. Se diagnostica con exámenes morfológicos, en donde es posible constatar atrofia del parénquima, dilatación del conducto y frecuentemente calcificaciones. La evolución clínica de la pancreatitis crónica es variable: Puede provocar reagudizaciones frecuentes y dolor permanente, recurrente o ser oligo – o asintomática. Los pacientes suelen desarrollar insuficiencia exocrina del páncreas, seguida por insuficiencia endocrina, evolucionando con DM3c: Olesen, et al.¹⁸ pesquisaron DM en 40,9% entre sus 1.117 pacientes con PC, sin embargo, otros estiman que la frecuencia de diabetes podría alcanzar un 80%¹⁹. En experiencia chilena publicada, se encontraron 67 pacientes con diabetes mellitus entre 121 pacientes portadores de PC (55%), 31 de ellos que requirieron insulino terapia²⁰. Ciccarelli, et al. describieron

daño estructural de células β y alteraciones en la secreción de insulina¹¹. Adrian, et al. encontraron liberación disminuida de PP en CP con esteatorrea¹³. El control adecuado de la insuficiencia exocrina (IPE) es parte esencial del control glicémico: la absorción satisfactoria de nutrientes se asegura sólo con la toma regular de enzimas pancreáticas orales en dosis y forma adecuada, con los alimentos – tratamiento cuyo elevado costo es un problema mundial y particularmente grave en Chile. La frecuencia de las complicaciones microvasculares es similar a la DM1 y DM2¹⁰ pero la sobrevida en PC es menor si se asocia con DM3c²¹. La PC ha sido considerada como la primera causa de DM3c, sin embargo, dada la significativa más alta incidencia de la PA, la DM3c después de una PA es igualmente importante.

Diabetes y pancreatitis autoinmune

La asociación de DM y pancreatitis autoinmune (PAI) es usual (42-76% de los casos). El efecto diabetogénico parece estar relacionado con la existencia de una marcada inflamación, fibrosis y un descenso de la vascularización de los islotes pancreáticos²². El tratamiento con corticoides puede mejorar el control glicémico en más de la mitad de los pacientes, tanto en aquellos con DM preexistente como en los que tuvieron un diagnóstico simultáneo. Puede empeorar en sujetos de mayor edad y con DM de mayor tiempo de evolución. La terapia esteroideal inactiva las células inflamatorias y fibroblastos, modulando los mecanismos autoinmunes involucrados, mejorando el control metabólico^{22,23,24,25}. La monitorización glicémica frecuente y estrecha durante el tratamiento de PAI es mandatoria: inicialmente puede ocurrir hiperglicemia muy significativa, luego con la mejoría de la inflamación y la reducción de la dosis de prednisona, existe un alto riesgo de hipoglicemia. Finalmente, recalcar que un paciente que haya presentado una PAI siempre deberá mantener controles y un seguimiento estrecho.

Diabetes asociada a fibrosis quística

La DM en los pacientes con Fibrosis Quística (FQ) es una comorbilidad muy común (40-50%). Existe deficiencia en la secreción de insulina,

probablemente como consecuencia de la inflamación y fibrosis de parénquima exocrino que compromete también a los islotes. La DM en FQ se asocia con un peor estado nutricional, enfermedad pulmonar inflamatoria más grave y a una mayor mortalidad²⁶. La prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) es el examen recomendado para su diagnóstico en fase inicial². No se recomienda la HbA1c como test de screening dada su baja sensibilidad². El tratamiento consiste en insulino terapia en la mayoría de los casos (con esquema y objetivos individualizados) y el MCG puede ser de gran utilidad en el control y seguimiento de los pacientes^{2,15}.

Diabetes post pancreatectomía parcial y total

La porción del páncreas resecada y la extensión de la pancreatectomía determina la severidad de la DM3c resultante. Se ha documentado tanto disfunción exocrina como endocrina, generalmente con inicio sincrónico en este caso, luego de una pancreatectomía parcial (35% y 40% respectivamente)²⁷. Los pacientes sometidos a pancreatectomía distal tienen una mayor incidencia de DM3c postoperatoria en comparación con otras resecciones parciales, ya que gran proporción de las células β pancreáticas productoras de insulina estarían alojadas en la cola del páncreas^{27,28}. La incidencia de DM post pancreatectomía parcial se desconoce con exactitud, sin embargo, se estima alrededor de 20% y se produciría en promedio a los 3,6 meses post cirugía. A los 3 años, DM3c alcanzaría un 32%²⁸.

La diabetes post pancreatectomía total se asocia con morbilidad significativa y requiere de un manejo avanzado y multidisciplinario. Se asocia a una “diabetes frágil” ya que se manifiesta con gran variabilidad glicémica y con mayor riesgo de hipoglicemia. Requiere de manejo multidisciplinario, con esquema intensificado de insulina asociado a terapia con enzimas pancreáticas.

Dentro los elementos clínicos preoperatorios que se asociarían a mayor riesgo de desarrollar DM post pancreatectomía estarían: edad ≥ 65 años, IMC ≥ 30 Kg/m², HbA1c elevada y pancreatectomía distal^{14,29}. Por otro lado, podrían existir factores intraoperatorios asociados a mayor riesgo de este

tipo de DM, como es el caso de la hipotensión durante la pancreatectomía³⁰. El mecanismo propuesto sería a través de daño isquémico de los islotes pancreáticos con una insuficiencia secundaria de células β .

Diabetes y hemocromatosis

Un 50-60% de las personas con Hemocromatosis Hereditaria presenta diabetes, que se produce por un doble mecanismo: sobrecarga de hierro en las células β y resistencia a la insulina por lesión hepatocelular³¹. El hierro genera especies reactivas de oxígeno, lo que induce daño oxidativo y apoptosis. El diagnóstico de hemocromatosis puede sospecharse ante la presencia y coexistencia de compromiso hepático, cardíaco y eventualmente hipogonadismo.

Diabetes y cáncer de páncreas

El diagnóstico de DM con frecuencia precede a la detección del cáncer de páncreas (CaPa). Datos epidemiológicos demuestran mayor frecuencia de CaPa en DM de inicio reciente: Illés, et al.³² reportaron 3 personas con CaPa entre 115 pacientes, mientras Jensen, et al.³³ constataron 2.105 personas con CaPa, de un total de 353.970 pacientes, dentro de 3 años desde el diagnóstico de DM. En base a estos datos, el riesgo estimado de CaPa sería cerca de 200 veces superior en este grupo de individuos que en la población general.

Las células de CaPa producen factores solubles que inducen hiperglicemia en condiciones experimentales. En la práctica clínica, la hiperglicemia aparece meses o años antes de CaPa y con la cirugía curativa el metabolismo de carbohidratos puede normalizarse, a pesar de pérdida de masa pancreática³⁴. La importancia clínica de esta relación cáncer – DM implica otorgar una ventana de oportunidad para un diagnóstico precoz del CaPa, en fase resecable, mejorando el pronóstico. El riesgo de CaPa es más alto en personas con DM de reciente inicio, >50 años, baja de peso, habitualmente sin elementos de insulinoresistencia ni antecedentes familiares de DM y mal control glicémico^{34,35}. Sin embargo, en esta población seleccionada el hallazgo de CaPa esperable es de 4%. Por otro lado, el rendimiento

de la ecotomografía abdominal y los exámenes de laboratorio, en particular CA19-9, es muy bajo, lo que no permite mejorar la selección de pacientes para exámenes más sofisticados. Sin embargo, según nuestra opinión, aún así vale la pena realizar un scanner (TC) con protocolo de páncreas en este grupo seleccionado de pacientes, en la búsqueda de una detección precoz de un eventual CaPa, considerando que la resección con intención curativa es una posibilidad real.

Páncreas exocrino en DM1 y DM2

Si la interacción es bidireccional, como describimos previamente, alteraciones morfológicas y funcionales son lógicamente esperables en los pacientes con diabetes. La disminución de la función exocrina ha sido objetivada con elastasa fecal en una serie de publicaciones^{36,37,38} y la presencia de atrofia con alteraciones del conducto pancreático también han sido constatados³⁹. Sin embargo, el páncreas exocrino dispone de una gran reserva funcional. Como lo describió en su publicación clásica Di Magno, es necesaria la pérdida de aproximadamente 90% de capacidad de secreción de lipasa para que aparezca esteatorrea clínicamente detectable⁴⁰. En la actualidad, surgen dudas acerca de la importancia de esta insuficiencia pancreática exocrina (EPI) subclínica, detectada sólo con exámenes de laboratorio, principalmente elastasa fecal. Existen datos sobre EPI subclínica en población general⁴¹, otros que confirman 20-30% en DM2 y hasta 50% en DM1⁴². Por otro lado, se ha encontrado mayor frecuencia de osteoporosis en PC con PEI subclínica⁴³. Aunque sin estudiar la relación, la osteoporosis forma parte de una de las complicaciones tardías en personas con diabetes⁴⁴. Por lo tanto, resulta lógico hacerse la pregunta: ¿El tratamiento con enzimas pancreáticas (PERT) podría ser de utilidad en estos pacientes? No existe por ahora una respuesta definitiva, sin embargo, en su revisión sistemática Zsóri, et al. dejan abierta la pregunta y afirman, que, en algunos casos seleccionados de larga evolución, agregar PERT podría tener un rol relevante en la búsqueda de lograr un buen control glicémico y disminuir las complicaciones³⁷.

Manejo de la diabetes pancreatogénica

No existen guías específicas para el manejo de la DM3c, sin embargo, el tratamiento y enfoque terapéutico debe ser distinto a los otros tipos de diabetes y siempre individualizado⁴⁵. Se debe poner énfasis no sólo en el manejo glicémico, sino que también en el de la insuficiencia exocrina asociada, junto con un control y seguimiento nutricional estricto de los pacientes, en la búsqueda de prevenir y tratar la malnutrición^{27,45}. Los hábitos de vida saludable, fomentando la realización de actividad física, la suspensión del alcohol y tabaquismo, la PERT y el aporte vitamínico en caso de déficit serán fundamentales.

Desde el punto de vista farmacológico el tratamiento de elección es la insulino terapia²⁷, más aún considerando la malnutrición asociada a este tipo de diabetes. El esquema de insulina deberá ser individualizado. Por otro lado, la prevención, monitorización y educación en detección y tratamiento de la hipoglicemia, será crucial. En pacientes con una "diabetes mellitus frágil" que requieren un tratamiento intensificado con insulina, como es el caso de la diabetes post pancreatomectomía total, se debería considerar el uso de infusor continuo subcutáneo de insulina con sensor continuo integrado. Por otro lado, en pacientes con obesidad e insulino resistencia y HbA1c <8% el uso de metformina podría ser una buena opción^{27,46}.

No se recomienda el tratamiento con fármacos con efecto incretina, debido al potencial mayor riesgo de pancreatitis asociado^{45,47}. Se debe también evitar el tratamiento con sulfonilureas por el alto riesgo de hipoglicemia. Por otro lado, no existe evidencia que avale el uso de fármacos inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) en pacientes con DM3c. Su uso se asociaría a baja de peso, lo que podría acrecentar la malnutrición por déficit de estos pacientes. Sin embargo, en pacientes con una "diabetes mixta", es decir, personas con DM2, obesidad e insulino resistencia, que han presentado o presentan una enfermedad del páncreas exocrino y que tienen un alto riesgo cardiovascular, insuficiencia cardíaca y/o enfermedad renal crónica, creemos se debería considerar, caso a caso su uso, dado

sus múltiples beneficios cardio-reno-metabólicos asociados⁴⁷.

Conclusiones

La Diabetes Pancreatogénica (DM3c) es un tipo específico de diabetes, subdiagnosticada en Chile y en el mundo entero. Su identificación oportuna permite instaurar un tratamiento, control y seguimiento adecuado, poniendo énfasis en la prevención de los eventos de hipoglicemia. El control adecuado de su etiología, la patología del páncreas exocrino subyacente, permite lograr una mejoría metabólica significativa de los pacientes. Además, el diagnóstico de DM de reciente inicio, en un paciente >50 años, sin elementos de insulino resistencia ni antecedentes familiares de DM, baja de peso y mal control glicémico, sería una herramienta útil en la búsqueda de un diagnóstico precoz del cáncer de páncreas. Por otra parte, la función frecuentemente disminuida del páncreas exocrino en los pacientes con DM1 y DM2 merece especial atención y nos invita a pensar si en algunos casos seleccionados existiría un beneficio de tratamiento con enzimas pancreáticas.

Por último, recalcar la importancia y lo fundamental de un manejo multidisciplinario de la diabetes y lo vital de la cooperación estrecha entre diabetólogos y gastroenterólogos.

Referencias

1. Aylwin C. Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus. En: García de los Ríos M, Durruty P, Editores, Diabetes Mellitus. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda, tercera edición. 2014. p. 1-14.
2. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes 2025. Diabetes Care 2025; 48 (Suppl.1): S27-S49. Doi: 10.2337/dc25-S002
3. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. Diabetologia 2020; 63: 1966-1973. Doi: 10.1007/s00125-020-05203-7.
4. Korc M, Sankaran H, Wong KY, Williams JA, Goldfine ID. Insulin receptors in isolated mouse pancreatic acini. Biochem Biophys Res Commun 1978; 84: 293-299.
5. 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; 65: 777-782, PMID 6987265
6. Barreto SG, Carati CJ, Toouli J, Saccone GT. The islet-

- acinar axis of the pancreas: More than just insulin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2010; 299: G10-G22. Doi: 10.1152/ajpgi.00077.2010
7. Bruce JIE, Sánchez-Alvarez R, Sans MD, Sugden SA, Qi N, James AD, Williams JA: Insulin protects acinar cells during pancreatitis by preserving glycolytic ATP supply to calcium pumps *Nature Communications* 2021; 12: 4386. Doi: 10.1038/s41467-021-24506-w
 8. Pierzynowska KC, Lozinska L, Wolinski J, Pierzynowski S (2018) The inverse relationship between blood amylase and insulin levels in pigs during development, bariatric surgery, and intravenous infusion of amylase. *PLoS ONE* 2018; 13: e0198672. Doi: 10.1371/journal.pone.0198672
 9. Meier JJ, Breuer TG, Bonadonna RC, Tannapfel A, Uhl W, Schmidt WE, Schrader H, Menge BA. Pancreatic diabetes manifests when beta cell area declines by approximately 65% in humans. *Diabetologia.* 2012; 55(5): 1346-54. Doi: 10.1007/s00125-012-2466-8. PMID: 22286529.
 10. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al on behalf of the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC) Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 226-237. Doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6
 11. Ciccarelli G, Di Giuseppe G, Soldovieri L, Quero G, Nista EC, Brunetti M, Cinti F et al Beta-cell function and glucose metabolism in patients with chronic pancreatitis *European Journal of Internal Medicine.* 2024; 128: 112-118. Doi: 10.1016/j.ejim.2024.06.007
 12. Hart PH, Baichoo E, Bi Y, Hinton A, Kudva YC, Chari ST Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. *Pancreatolgy.* 2015; 15: 162-166. Doi: 10.1016/j.pan.2015.02.006
 13. Adrian TE, Besterman HS, Mallinson CN, Garalotis C. Bloom SR Impaired pancreatic polypeptide release in chronic pancreatitis with steatorrhea. *Gut.* 1979; 20: 98-101. Doi: 10.1136/gut.20.2.98
 14. Ewald N, Kaufmann C, Raspe A, Kloer HU, Bretzel RG, Hardt PD: Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) *Diabetes Metab Rec Rev.* 2012; 28: 338-342. Doi: 10.1002/dmrr.2260.
 15. Shivaprasad C, Gautham K, Shah K, Gupta S, Palani P, Anupam B Continuous Glucose Monitoring for the Detection of Hypoglycemia in Patients With Diabetes of the Exocrine Pancreas. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2021; 15: 1313-1319. Doi: 10.1177/1932296820974748
 16. Richardson A, Park WG Acute pancreatitis and diabetes mellitus: A review. *Korean Journal of Internal Medicine.* 2022; 36: 15-24. Doi: 10.3904/kjim.2020.505
 17. Bharmal SH, Cho J, Stuart CE, et al. Oxyntomodulin May Distinguish New-Onset Diabetes After Acute Pancreatitis From Type 2 Diabetes. *Clinical and translational gastroenterology.* 2020; 11: e00132. Doi: 10.14309/ctg.0000000000000132
 18. Olesen SS, Poulsen JP, Novovic S, Nøjgaard C, Kalaitzakis E, Jensen NM, et al. For the Scandinavian Baltic Pancreatic Club. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: A multicentre study of 1117 cases. *UEG Journal.* 2020; 8: 453-461. Doi: 10.1177/2050640620901973
 19. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet J, et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000; 119: 1324-1332. Doi: 10.1053/gast.2000.19286.
 20. Berger Z, Mancilla C ¿Es la pancreatitis crónica una enfermedad rara en Chile? ¿Subdiagnóstico, baja prevalencia o ambos? *Rev Med Chile.* 2016; 144: 1525-1533.
 21. Lin CH, Yeh NC, Wang JJ, Ho CH, Her SH, Tsay WI, Chien CC Effect of chronic pancreatitis on complications and mortality in DM patients: A 10-year nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3): e738-e745. Doi: 10.1210/clinem/dgaa035
 22. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, et al. Influence of Steroid Therapy on the Course of Diabetes Mellitus in patients with Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 32(3): 244-8. Doi: 10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07.
 23. Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Short and Long-Term Outcomes of Diabetes Mellitus in Patients with Autoimmune Pancreatitis after Steroid Therapy. *Gut Liver.* 2012; 6(4): 501-504. Doi: 10.5009/gnl.2012.6.4.501
 24. Noguchi K, Nakai Y, Mizuno S, Isayama H, Hirano K, Kanai S, et al. Insulin secretion improvement during steroid therapy for autoimmune pancreatitis according to the onset of diabetes mellitus. *Journal of Gastroenterology.* 2019; 55: 198-204. Doi:10.1007/s00535-019-01615-4
 25. Pinto E, Vargas RC, Gómez GP, Durruty AP, López SG. Diabetes mellitus asociada a pancreatitis autoimmune: Caso clínico *Rev Med Chile.* 2019; 147: 668-672.
 26. Coderre L, Debieche L, Plourde J, Rabasa-Lhoret R, Lesage S The potential causes of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 702823. Doi: 10.3389/fendo.2021.702823
 27. Wayne C.D, Benbetka C, Besner G.E, Narayanan S. Challenges of managing Type 3c Diabetes in the context of pancreatic resection, cancer and trauma. *J. Clin. Med.* 2024; 13(10): 2993. Doi: 10.3390/jcm13102993
 28. Hamad A, Hyer JM, Thayaparan V, Salahuddin A, Cloyd JM; Pawlik T, Ejaz A Pancreatogenic Diabetes after partial pancreatectomy: A common and understudied cause of morbidity. *Journal of the American College of Surgeons* 2022; 235: 838-845. Doi: 10.1097/XCS.0000000000000360
 29. Maxwell DW, Jajja MR, Galindo RJ, Zhang C, Nadeem SO, Sweeney JF, et al. Post-Pancreatectomy Diabetes index: A validated score predicting diabetes development after major pancreatectomy. *J Am Coll Surg.* 2020; 230(4): 393-402. Doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.12.016.
 30. Moon S, Lee M, Lee JS, Lee J, Oh TJ, Jang MJ, et al. Association between hypotension during pancreatectomy and development of postoperative diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 00: 1-8. Doi: 10.1210/clinem/dgae22u7

31. Barton JC, Acton RT Diabetes in HFE Hemochromatosis *Journal of Diabetes Research* Volume 2017, Article ID 9826930, 16 pages. Doi:10.1155/2017/9826930
32. Illés D, Terzin V, Holzinger G, Kosár K, Róka R, Zsóri G, et al. New-onset type 2 diabetes mellitus – a high-risk group suitable for the screening of pancreatic cancer? *Pancreatology* 2016; 16(2): 266-271. Doi: 10.1016/j.pan.2015.12.005
33. Jensen MH, Cichosz SL, Hejlesen O, Henriksen SD, Drewes AM, Olesen SS Risk of pancreatic cancer in people with new-onset diabetes: A Danish nationwide population-based cohort study. *Pancreatology*. 2023; 23: 642-649. Doi: 10.1016/j.pan.2023.07.001
34. Singhi AD, Koay EJ, MD, Chari ST, Maitra A Early detection of pancreatic cancer: Opportunities and challenges *Gastroenterology*. 2019; 156: 2024-2040. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.259.
35. Satoh T, Eiji Nakatani E, Ariyasu H, Kawaguchi S, Ohno K, Itoh H, et al. Pancreatic cancer risk in diabetic patients using the Japanese Regional Insurance Claims. *Scientific Reports*. 2024; 14: 16958. Doi: 10.1038/s41598-024-67505-9
36. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1021 diabetic patients. *Pancreatology*. 2003; 3: 395-402. Doi: 10.1159/000073655
37. Zsóri G, Illés D, Terzin V, Ivány E, Czákó L Exocrine pancreatic insufficiency in type 1 and type 2 diabetes mellitus: do we need to treat it? A systematic review. *Pancreatology*. 2018; 18: 559-565. Doi: 10.1016/j.pan.2018.05.006
38. Mancilla C, Hurtado C, Tobar E, Orellana I, Pineda P, Castillo I, et al. Función pancreática exocrina en diabetes mellitus. Determinación de elastasa fecal. *Rev Med Chile*. 2006; 134: 407-414.
39. Al-Mrabeh A, Hollingsworth KG, Steven S, Taylor R Morphology of the pancreas in type 2 diabetes: effect of weight loss with or without normalisation of insulin secretory capacity *Diabetologia*. 2016; 59: 1753-1759. Doi: 10.1007/s00125-016-3984-6
40. DiMagno E, Go VLW, Summerskill WHJ: Relations between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New England J Med*. 1973; 288: 813-815.
41. Lewis DM. An updated review of exocrine pancreatic insufficiency prevalence finds EPI to be more common in general population than rates of co-condition. *J Gastrointest Liver Dis*. 2024; 33: 123-130. Doi: 10.15403/jgld-5005
42. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2019; 12: 129-139. Doi: 10.2147/CEG.S168266
43. Gupta M, Midha S, Sachdeva V, Singh J, Pandey S, Mittal C, et al. Subclinical pancreatic exocrine insufficiency is associated with osteopathy in patients with chronic pancreatitis: Implications for management, *Pancreatology*. 2024; 24. Doi: 10.1016/j.pan.2024.12.017
44. Martiniakova M, Biro R, Penzes N Sarocka A, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R Links among obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and osteoporosis: Bone as a target. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25: 4827. doi: 10.3390/ijms25094827
45. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: Challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016; 9: 311-315. Doi: 10.2147/DMSO.S99701
46. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1577-1585. Doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
47. American Diabetes Association: Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes 2025. *Diabetes Care*. 2025; 48 (Suppl.1): S181-S206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>