만성췌장염에서 투약, 영양과 식이

전남대학교 의과대학 내과학교실

박 창 환

Medication, Nutrition, and Diet in Chronic Pancreatitis

Chang-Hwan Park

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Chronic pancreatitis (CP) is an inflammatory disease of the pancreas characterized by progressive fibrotic destruction of the pancreatic parenchyma and resulting in severe pain with pancreatic exocrine and endocrine insufficiency. The clinical manifestations of CP include abdominal pain as well as exocrine and/or endocrine insufficiency. Most patients with CP have abdominal pain. Physicians usually focus on treating pain in CP as opposed to exocrine insufficiency, despite the fact that malabsorption and maldigestion can result in nutrition deficiency. Nutrition deficiency negatively affect outcome if they are not treated. Most important step for early diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency in CP is special attention to nutritional status of patients. Abdominal pain, pancreatic exocrine and endocrine insufficiencies should be managed with multidisciplinary approach to prevent complications and to maintain good quality of life. The mainstay of treatment is abstinence of alcohol and smoking, pain treatment, dietary modifications and pancreatic enzyme replacement.

Korean J Pancreatobiliary 2014;19(4):176-181

Keywords: Chronic pancreatitis, Medication, Nutrition, Diet

Received Sep. 29, 2014
Revised Oct. 26, 2014
Accepted Oct. 27, 2014

Corresponding author : Chang-Hwan Park

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 42 Jaebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel. +82-62-220-6977 Fax. +82-62-225-8578
E-mail; p1052ccy@hanmail.net

This 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 © 2014 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서 론

만성 췌장염은 심한 췌장 실질의 파괴로 인하여 통증, 외분비 및 내분비 기능 장애가 발생하는 질환이다. 만성 췌장염의 임상 양상은 심하고 지속적이며 잘 조절되지 않는 복통과 흡수장애, 당뇨병을 특징으로 한다. 임상에서 만성 췌장염 환자 중 가장 흔히 기억되는 경우가 잘 조절되지 않거나 마약에 의존할 정도의 난치성 복통이지만 만성 췌장염은 원인, 통증, 외분비기능, 내분비기능 모두가 일련의 톱니바퀴처럼 맞물려 있다고 생각해야 한다. 단순히 복통만을 조절하려고 하거나 흡수장애 만을 고려한 치료는 또 다른 합병증을 유발 할 수 있다. 반면, 원인, 통증, 외분비기능, 내분비 기능

을 모두 고려한 다중 접근은 환자의 증상만이 아니라 삶의 질을 회복시켜 주고 새로운 삶의 원동력을 제공할 수 있다. 본고에서는 만성 췌장염 환자에 필요한 영양 및 식이에 대한 다중 접근을 살펴보면서 어떻게 하면 조금 더 좋은 치료를 할 수 있는지 살펴보고자 한다.

만성췌장염의 약물치료(Medication)

만성 췌장염의 약물 치료는 근본적으로 만성 췌장염의 병인을 정상화시킴으로써 만성 췌장염을 완치시킬 수 있어야 한다. 그러나 안타깝게도 현재까지 만성 췌장염의 병인을 정

상화시킬 수 있는 입증된 약물은 없는 형편이다. 따라서 임상에서 가장 중요한 치료는 통증 치료와 병인에 따른 치료가 매우 중요한데 알코올이 원인일 경우 금주, 흡연자일 경우 금연, 자가면역성 췌장염일 경우 스테로이드 투약, 유전적 원인일 경우에는 유전자 치료일 것이다.

1. 통증 치료

만성 췌장염 환자의 대부분은 심한 복통을 호소한다. 통증은 다양한 형태로 나타나는데 가장 흔한 형태는 만성적이면서 지속적인 복통이다. 일부 환자에서는 통증이 시간이 경과함에 따라 소실되지만 1/4-1/3은 복통이 지속된다. 만성적인 복통은 환자의 삶의 질을 저하시키고 많은 의료비용의 원인이 된다. 만성 췌장염 복통의 병인은 다양한데 췌관의 폐색으로 인한 압력과 허혈도 중요하지만 감각된 nociceptive neuron으로 인한 과민성 또한 중요하다. 과민성 대장 증후군 및 다른 통증 증후군과 같이 뇌기능의 변화 또한 중요한 복통의 기전이 된다. 따라서 gabapentinoid와 같은 nociception을 조절하는 약물이 효과를 보일 수 있으며 위약보다 약 20%에서 효과를 보인다.^{1,2}

만성 췌장염 환자의 복통 치료의 첫걸음은 병인에 따른 치료이다. 즉, 가성 낭종, 담관 및 십이지장 협착 및 압과 같은 합병증이 있으면 각각에 대한 적절한 치료를 한다. 또한 금주, 금연은 복통을 완화시키는 정도는 뚜렷하지 않을지라도 병의 경과를 느리게 하고 췌장암과 같은 합병증 발병률을 낮추며 여명을 연장시키기 때문에 중요하다.

복통의 약물치료는 비마약성 진통제로 시작한다. Tramadol이 가장 흔히 사용되는데 많은 용량이 필요한 환자도 있으나 대부분 400-800 mg/일 필요하다.^{3,4} 비마약성 진통제로

조절이 되지 않으면 마약성 진통제를 사용하며 목표는 복통의 소실이 아니라 완화이기 때문에 적절하게 서서히 용량, 횟수를 늘려간다. 만성 통증 증후군에 사용되는 tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, gabapentoids 등도 도움이 된다. Pregabalin (upto 300 mg bid)은 위약에 비하여 유의하게 통증을 완화시키고 마약성 진통제의 감량에 도움이 된다.² 이에 반응이 없으면 고용량 췌장 효소를 투여한다. 췌장 효소를 통증 치료 목적으로 사용하는 근거는 식후 지방과 단백질에 의해 분비되는 cholecystokinin (CCK)-releasing factor (RF)에 의해 CCK가 유리되는데, 정상적으로 RF를 파괴하는 serine protease가 만성 췌장염에서는 분비가 감소되어 CCK-RF의 과다가 지속적으로 CCK 분비를 자극하게 된다. 따라서 췌장 효소가 CCK-RF 대사를 정상화시켜 복통 감소 효과를 기대하는 것이다.⁵ 췌장 효소가 근위부 십이지장에서 활성화되기 위해서는 non-enteric coated 췌장 효소가 효과적이다. 일반적으로 식사 당 25,000-75,000 units, 간식 당 25,000 units 췌장 효소 용량으로 시작한다. 반응이 없는 경우 용량을 증가한다. 복통이 호전되지 않으면 compliance를 확인하고 compliance가 좋은 경우에는 위산 분비 억제제를 병용한다. 위산 분비 억제제는 경증의 특발성 만성 췌장염 환자에서 효과가 입증되었다. 위산 분비 억제제를 사용하는 이유는 만성 췌장염 환자는 췌장에서 분비하는 bicarbonate 양도 감소되어 있기 때문에 십이지장내의 산성도를 5 이상으로 유지할 수 없어 췌장 효소의 활성화가 일어나지 않고 쉽게 파괴되어 효과가 없을 가능성이 있기 때문이다. 통증치료에 사용되는 약물들의 간단한 기전과 사용 용법과 용량을 표에 요약하였다(Table 1).

Table 1. Medication for pain control in chronic pancreatitis

Medication	Pain mechanism	Comments	Reference
Pancreatic enzyme replacement	Raised levels of cholecystokinin	only non-enteric coated enzymes	6
Antioxidants	Pancreatic inflammation and oxidative stress	conflicting results	1, 2
Antidepressants (TCA, SSRI, SNRI)	Central sensitization	expert opinion	1
Pregabalin	Central sensitization	upto 300 mg bid, modest effect on pain	2
Tramadol	Analgesics	mean dose 400-800 mg/d, no difference in pain relief, fewer side effects compared with opioids	3, 4
Opioids (morphine, fentanyl, oxycodone)	Analgesics	No difference in pain relief (morphine vs. fentanyl), oxycodone superior to morphine	7, 8

TCA, Tricyclic antidepressant; SSRI, Selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI, Serotonin norepinephrine reuptake inhibitor.

만성 췌장염의 한 형태인 자가면역성 췌장염은 선택적인 치료 방법으로 스테로이드를 사용한다. 혈중 Ig G4 농도가 증가된 1형과 증가하지 않는 2형으로 나누지만 치료법은 모두 스테로이드로 같다.⁹ 초기에 스테로이드를 사용할 경우 외분비 및 내분비 기능 부전을 예방 할 수 있다. 스테로이드 치료는 다른 약물과 달리 자가면역성 췌장염에서 병인을 조절하여 통증을 조절하는 효과가 있다. 만성 췌장염 환자의 통증이 약물로 조절되지 않는 경우 내시경 치료, 복강 신경 차단술, 수술을 고려할 수 있다.

2. 항산화치료

만성 췌장염의 일부 병인이 지속적인 염증과 산화작용과 연관이 되기 때문에 항산화 물질을 이용한 치료법에 대한 선도적인 연구들이 있지만 아직은 임상에 적용하기에는 어려움이 있다.¹⁰⁻¹² 만성 췌장염은 비가역적이고 지속적인 염증 및 산화스트레스로 인하여 항산화물질이 소모되고 동시에 흡수장애가 동반되기 때문에 혈중 및 췌장세포 내에 항산화물질의 결핍이 유발된다. 따라서 만성 췌장염의 염증 및 산화스트레스는 정상화되지 못하고 심화된다. 만성 췌장염 환자에서 혈중 농도가 감소하는 대표적인 항산화물질은 selenium, beta-carotene, vitamin C, vitamin E, methionine, d-alpha-tocopherol acetate 등이다.¹³ 만성 췌장염 환자에서 항산화물질을 이용한 치료 연구들은 상이한 결과를 보고하고 있는데 먼저, allopurinol, demethyl sulfoxide, S-adenoxyl-methionine, curcumin을 이용한 단독 요법의 경우 통증 치료에 큰 효과가 없다.^{10,13} 그러나, selenium, beta-carotene, vitamin C, vitamin E, methionine, d-alpha-tocopherol acetate 등을 이용한 다제 항산화 물질 임상연구에서 만성 췌장염 환자의 혈중 항산화물질 농도도 개선이 되고 통증도 감소하며 환자들의 삶의 질도 개선된다.^{11, 12} 즉 만성 췌장염은 비가역적이고 지속적인 염증 및 산화스트레스로 인하여 다양한 항산화물질이 감소해 있기 때문에 단독 요법은 효과가 없지만 다제 항산화 요법은 효과가 있는 것으로 보인다. 한편 Bjelakovic 등의 meta-analysis에 의하면 심장질환, 암, 관상동맥질환, 감염을 예방하기 위하여 평균 2.7년간 항산화치료를 받은 환자에서 그렇지 않은 환자에 비하여 사망률이 유의하게 증가함을 보고 하였다.¹⁴ 따라서 향후 대단위 전향 연구를 통한 새로운 결과가 나오기 전까지는 임상에서 만성 췌장염 환자의 병인을 치료할 목적으로 항산화약제를 사용하는 것은 지양할 필요가 있다.

영양과 식이(Nutrition and diet)

만성 췌장염의 외분비 기능 부전은 췌장 세포의 소실과 췌관의 폐색으로 인한 췌장 효소 감소가 가장 중요한 기전이지만 bicarbonate 감소로 인해 십이지장 관강 내로 충분한 췌장 효소의 전달이 이루어지지 않는 것도 원인이 된다. 소장 점막이 파괴된 경우, 점막 내분비 세포 및 미주신경을 통한 췌장 자극이 이루어지지 않아 췌장 외분비 기능 부전이 발생할 수 있다. 지방변은 췌장 효소 중 특히 lipase가 정상치의 10% 이하로 감소할 때 나타난다. 췌장 bicarbonate 분비가 감소하여 lipase 활성도가 떨어진 경우에도 발생한다. 지방은 가장 높은 칼로리를 제공하는 영양소이기 때문에 지방 흡수가 감소하면 체중 감소의 중요한 원인이 된다. 췌장 외분비 기능 부전이 심해지면 단백질 및 탄수화물 흡수도 장애가 일어나 설사를 유발할 수 있다. 탄수화물과 단백질 소화에는 췌장 효소 외에도 위장관의 다른 기전이 관여하기 때문에 탄수화물 변, 단백질 변은 지방변보다 늦게 나타난다. 만성 췌장염 환자의 외분비 기능 부전은 췌장의 기능저장능이 크기 때문에 이환된 후 약 5-10년 이후에 나타난다. 외분비 기능 부전은 설사, 지방변, 체중감소, 대사성 골질환, vitamin 결핍, 미네랄 결핍 등과 같은 증상이 있는 경우 의심할 수 있지만 증상이 나타나기 전에 미리 진단하는 것이 중요하다. 따라서 무엇보다 중요한 것은 환자에게 영양장애가 있는지 살펴보는 일이다. 일반적으로 입원 환자에서 영양 상태를 확인하기 위하여 다음과 같은 4단계를 실시한다. 1) 입원 시 간단하게 영양 상태를 선별한다. 2) 영양 상태의 위험이 있는 환자는 자세한 영양 설문을 통하여 정확한 위험도를 파악한다. 3) 각각 환자의 개별적인 영양 요구를 파악하고 영양 치료를 계획한다. 4) 추적 관찰을 하면서 영양 상태 호전에 따라 영양 치료를 조정한다.¹⁵ 영양 상태를 선별할 수 있는 가장 간단한 방법은 4개의 설문으로 이루어져 있다. 1) 최근 3개월 동안에 체중 감소가 있는가? 2) 체중질량지수가 20.5 kg/m^2 이하인가? 3) 최근 일주일 동안에 식이가 감소했는가? 4) 심각한 질환을 환자가 앓고 있는가? 이중 한 문항이라도 문제가 있는 경우 2차 선별검사를 실시한다(Table 2).

췌장 외분비 기능을 검사하는 방법은 매우 다양하다. 직접 췌장을 secretin과 cholecystokinin으로 자극하여 검사하는 방법, 간접적으로 72시간 변 지방 농도 검사, fecal elastase, chymotrypsin, 혈중 trypsin, 13-C triglyceride breath test 등이 있다. 그 중 가장 많이 쓰이는 방법은 fecal elastase와 13-C

Table 2. Nutrition risk screening 2002⁷

Impaired nutritional status		Secondary screening Severity of disease	
Absent Score 0	Normal nutritional status	Absent Score 0	Normal nutritional requirements
Mild Score 1	Weight loss > 5% in 3 mo or Food intake below 50-75% of normal requirement in preceding week	Mild Score 1	Hip fracture, chronic patients, in particular with acute complications; cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, chronic hemodialysis, diabetes, oncology
Moderate Score 2	Weight loss > 5% in 2 mo or BMI 18.5-20.5 + impaired general condition or Food intake below 25-50% of normal requirement in preceding week	Moderate Score 2	Major abdominal surgery Stroke Severe pneumonia, hematologic malignancy
Severe Score 3	Weight loss > 5% in 1 mo (15% in 3 mo) or BMI < 18.5 + impaired general condition or Food intake below 0-25% of normal requirement in preceding week	Severe Score 3	Head injury BMT Intensive care unit (APACHE>10)
Score:	+	Score:	= Total score

Age if ≥ 70 yr: Add 1 to total score above = Age-adjusted total score:

Score ≥ 3 : The patient is nutritionally at risk and a nutritional plan is initiated.

Score < 3: Weekly screening of the patient

BMI, body mass index; BMT, bone marrow transplantation.

triglyceride breath test이다.¹⁶ 만성 췌장염 환자에서 임상적으로 췌장 외분비 기능 부전이 의심되는 환자는 fecal elastase와 혈중 hemoglobin, albumin, prealbumin, retinol-binding protein, magnesium 등을 측정한다. 혈중 magnesium < 2.05 mg/dL인 경우 췌장 외분비 기능 부전의 좋은 지표로 알려져 있다. Fecal elastase가 $15 < \mu\text{g/g}$ feces 이거나 $15\text{--}200 \mu\text{g/g}$ feces이면서 혈중 영양 지표 등이 감소한 경우 진단에 큰 도움이 된다.

만성 췌장염 환자의 외분비 기능 부전으로 인한 영양 결핍 치료의 원칙은 3가지로 나누어 볼 수 있다. 1) 췌장 효소의 공급, 2) 영양 결핍의 평가와 치료, 3) 적절한 식이의 유지이다. 췌장 효소의 공급은 지방 외에도 단백질과 탄수화물의 소화를 돕기 위한 목적으로 사용한다. 또한 췌장 효소의 공급은 설사와 소화불량을 돕는데 도움이 된다. 마지막으로 정상 영양을 유지하는데 도움이 된다. 장용 제제는 pH 5.5 이상에서 용해되기 때문에 십이지장에서 활성화되기 시작하며 위산 분비억제제 또는 H_2 수용체 길항제를 사용하면 효과가 상승한다. 산 저항성이고 pH에 민감한 2 mm 이하의 미세한 원통에 담가 만드는 공법으로 개발되어 임상에서 사용되고 있다.

치료 효과를 높이기 위하여 식사는 하루 5-6회로 나누어 한 번 식사량을 줄이는 것도 도움이 된다. 만성 췌장염 환자에서 췌장 효소 투약의 목표는 매식이 마다 체중 1 kg당 최소한 1,000 units의 lipase를 공급하는 것이다. 지방 1 g을 소화시키기 위해 2,000 units의 lipase가 필요하므로 식사에는 25,000-75,000 units의 lipase가 필요하고 간식에는 25,000 units이 필요하다. 한 전향 비교 연구에 따르면 식간 또는 식후에 췌장 효소를 투여할 경우 효과가 높은 것으로 알려져 있으므로 환자들에게 식전에 투약하지 말고 식간 또는 식후에 투약하도록 복약지도가 필요하다.¹⁷ 또한 calcium이나 magnesium 제산제는 췌장 효소와 결합하여 침전물을 만들 수 있으므로 병용 투약 시 효과 감소를 고려해야 한다. 췌장 효소의 효과가 없는 환자에서 고려해야 할 점은 순응도, 식전 복약, 용량 부족, 많은 섬유소 섭취, 소장의 점막질환 및 장내 세균의 과다 증식, 위장관 운동항진 등이다. 이 중 섬유소가 많은 음식(상추 등)은 lipase의 활성도를 50% 이상 감소시킬 수 있다.

만성 췌장염 환자의 30-50%는 휴식시 에너지 소비 양상 (resting energy expenditure)이 증가되어 있다. 특히 BMI가

< 20 kg/m²인 경우 20% 이상 증가한다.¹⁵ 증가된 휴식시 에너지 소비 양상을 만족시키기 위해서는 최소한 35 kcal/kg/d의 칼로리가 필요하다. 매일 필요한 탄수화물은 약 300 g으로 하루 칼로리의 반을 차지한다. 그렇지만 현성 당뇨병 환자는 탄수화물 섭취를 제한할 필요가 있다. 매일 필요한 단백질은 1.0-1.5 g/kg body weight이다. 지방은 하루에 필요한 칼로리의 30-40%가 좋으나 최근 30% 이상의 고지방 식이는 만성 췌장염 환자의 지속적인 통증과 연관성이 있다는 연구가 있어 30% 이하가 적당하지만 너무 낮은 경우 영양결핍의 원인이 될 수 있다. 30% 이상의 고지방 식이는 만성 췌장염의 합병증 발생과는 관련이 없으나 지속적인 만성 통증의 원인이 될 수 있다.¹⁸ 췌장 효소 투약 및 영양 치료에도 불구하고 체중이 증가하지 않거나 지방변이 지속되는 경우 medium chain triglyceride (MCT) 공급을 고려한다. MCT는 lipase에 의존하지 않고 소장에서 직접 흡수되기 때문에 췌장을 자극하지 않는 장점이 있다. MCT는 다른 지방에 비하여 열량이 낮고 맛이 없는 단점을 가지고 있어 하루 50 g 미만의 공급이 필요하다. 50 g 이상 공급할 경우 경련, 오심, 설사와 같은 부작용이 나타날 수 있다. MCT가 풍부한 음식은 코코넛 오일, palm kernel oil, camphor tree drupes 등이다.

만성 췌장염 환자의 대부분은 췌장 효소 및 경구 영양 치료로 체중 증가 및 증상의 호전을 보이지만 10-15%는 경장 영양 치료 또는 주사 영양 치료가 필요하게 된다. 최근 만성 췌장염 환자에서 수술 전에 감염을 예방하기 위하여 arginine, glutamine, omega-3 fatty acids, nucleotides 등 면역 기능을 향진시키는 영양소를 공급할 경우 수술 후 감염으로 인한 합병증을 유의하게 감소시킬 수 있다는 보고가 있다.¹⁹

만성 췌장염 환자는 비타민 D와 칼슘의 흡수장애, 불충분한 식이, 통증, 알코올 중독, 흡연으로 인하여 골밀도가 감소하기 쉽다. Duggan 등에 의하면 골다공증 이환율이 정상대 조군의 10.2%에 비하여 만성 췌장염 환자에서 34%로 현저히 높다고 보고하고 있다.²⁰ 따라서 만성 췌장염 환자는 전반적인 평가로 bone mineral density 검사가 필요하며 적절한 통증 조절, 적당한 식이, 금주, 금연과 비타민 D (1,520 IU/일)²¹와 칼슘의 공급이 필요하다. 비타민 D외에도 비타민 A, E, K 등의 공급이 필요할 수 있으나 다른 지용성 비타민은 감소하는 경우가 드물다.²²

결론

만성 췌장염 환자의 영양은 서로 긴밀하게 맞물려 있다. 만성 췌장염의 치료는 각각의 임상 양상의 한 면을 고려한 치료 보다는 통증 조절 외에도 식이, 영양 등 다른 요소를 함께 고려해야 한다.

요약

만성 췌장염은 심한 췌장 실질의 파괴로 인하여 통증, 외분비 및 내분비 기능 장애가 발생하는 질환이다. 만성 췌장염의 임상 양상은 심하고 지속적이며 잘 조절되지 않는 복통과 흡수장애, 당뇨병을 특징으로 한다. 만성 췌장염은 난치성 복통 외에도 원인, 외분비기능, 내분비기능 모두가 일련의 톱니바퀴처럼 맞물려 있다고 생각해야 한다. 단순히 복통만을 조절하려고 하거나 흡수장애만을 고려한 치료는 또 다른 합병증을 유발할 수 있다. 반면, 원인, 통증, 외분비기능, 내분비 기능을 모두 고려한 다중 접근은 환자의 증상만이 아니라 삶의 질을 회복시켜 주고 새로운 삶의 원동력을 제공할 수 있다.

국문 색인: 만성 췌장염, 투약, 영양, 식이

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2013;144:1282-1291.
2. 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.
3. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, et al. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999;44:1107-1116.
4. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:174-179.
5. Lee DK. Natural course and medical treatment of chronic pancreatitis. *Korean J Gastroenterol* 2005;46:345-351.

6. Winstead NS, Wilcox CM. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis-a review. *Pancreatology* 2009;9:344-350.
7. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, Gebbia V. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study. *Clin J Pain* 2010;26:794-797.
8. Niemann T, Madsen LG, Larsen S, Thorsgaard N. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 2000;27:235-240.
9. Sah RP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis: an update on classification, diagnosis natural history, and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:95-105.
10. Banks PA, Hughes M, Ferrante M, Noordhoek EC, Ramagopal V, Slivka A. Does allopurinol reduce pain of chronic pancreatitis? *Int J Pancreatol* 1997;22:171-176.
11. Kirk GR, White JS, McKie L, Stevenson M, Young I, Clements WD, Rowlands BJ. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2006;10:499-503.
12. Bhardwaj P1, 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.
13. Brianna G, Horacio RR, Khalid K. Antioxidants and chronic pancreatitis: Theory of Oxidative Stress and Trials of Antioxidant Therapy. *Dig Dis Sci* 2012;57:835-841.
14. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-857.
15. Rasmussen HH, Irtun Q, Olesen SS, Drewes AM, Hoist M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7267-7275.
16. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol* 2013;19:7258-7266.
17. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:993-1000.
18. Castiñeira-Alvariño M, Lindkvist B, Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. The role of high fat diet in the development of complications in chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2013;32:830-836.
19. Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2010;34:378-386.
20. Duggan SN, O'Sullivan M, Hamilton S, Feehan SM, Ridgway PF, Conlon KC. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis. *Pancreas* 2012;41:1119-1124.
21. Bang UC, Matzen P, Benfield T, Beck Jensen JE. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption - a randomized clinical trial. *Pancreatology* 2011;11:376-382.
22. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014;29:348-354.