

DIABÈTE PANCRÉATIQUE FIBROCALCULEUX

par

V. MOHAN *

TERMINOLOGIE

Le diabète par pancréatite fibrocalculeuse (DPFG) est un type de diabète dû à une forme unique de pancréatite chronique tropicale rencontrée dans les pays en voie de développement. Plusieurs expressions ont été proposées pour ce syndrome comprenant la pancréatite calcifiante tropicale, la pancréatite chronique tropicale, le diabète pancréatique tropical, la pancréatite nutritionnelle, le syndrome endémique pancréatique, etc. Dans un but d'uniformité et d'accord international dans la description de la maladie, il semble raisonnable d'adopter l'expression proposée par le groupe d'études de l'OMS [1], c'est-à-dire diabète par pancréatite fibrocalculeuse. Nous avons ainsi que d'autres groupes utilisé auparavant le terme tropical pour décrire cette maladie. Cependant, en raison de l'émigration des patients des zones tropicales, cette maladie est parfois signalée dans des pays développés comme la France [2] et le Royaume-Uni [3] chez des émigrés de pays tropicaux. Désormais, il vaudra mieux éviter le terme tropical. Nous proposons que l'expression pancréatite fibrocalculeuse (PFC) soit utilisée quand on se réfère à la pancréatite et que l'expression diabète par pancréatite fibrocalculeuse soit utilisée quand on se réfère au diabète secondaire à une PFC.

La PFC se distingue de la pancréatite chronique alcoolique du monde moderne par plusieurs aspects : l'âge du début est plus jeune, la maladie évolue plus rapidement, la prévalence du diabète et des calculs pancréatiques est beaucoup plus élevée et surtout l'alcoolisme est absent par définition. Nous avons déjà rendu compte des différences entre PFC et pancréatite chronique alcoolique [4, 5] et elles sont résumées dans le tableau I.

* M.V. Diabetes Specialities Centre, Royapettah, Madras, Inde.

TABLEAU I. — DIFFÉRENCES ENTRE LA PANCRÉATITE FIBROCALCULEUSE ET LA PANCRÉATITE ALCOOLIQUE À MADRAS, INDE DU SUD

	PANCRÉATITE FIBROCALCULEUSE	PANCRÉATITE CHRONIQUE ALCOOLIQUE
Sex-ratio H/F (p. 100)	70/30	Presque toujours des hommes
Âge de début	Entre 20 et 30 ans	Entre 40 et 50 ans
Évolution de la maladie	Plus agressive et précipitée	Plus lente
Diabète	Dans plus de 90 p. 100 des cas	Environ 50 p. 100 des cas
Calculs pancréatiques	Dans plus de 90 p. 100 des cas	Environ 50-60 p. 100 des cas
Survenue des calculs pancréatiques	Gros et denses avec des bords discontinus	Souvent petits et tachetés, bords mal définis
Localisation des calculs	Toujours dans les grands canaux	Souvent dans les petits canaux
Dilatation canalaire	Souvent importante	Souvent modérée
Fibrose de la glande	Importante	Moins sévère
Prévalence du cancer du pancréas	Élevée	Faible

ANTÉCÉDENTS HISTORIQUES ET PRÉVALENCE DU DPFC

En 1959, Zuidema [6] d'Indonésie a été le premier à décrire un diabète associé à des calculs pancréatiques et à une malnutrition par carence protidique. Des rapports de plusieurs zones tropicales du monde comprenant l'Ouganda, le Nigeria et le Brésil et divers pays d'Asie tels la Thaïlande, le Bangladesh et le Sri Lanka ont, par la suite, confirmé l'existence de ce syndrome [7]. En Inde, la fréquence du DPFC est plus forte dans le sud que dans le nord. Geevarghese [8], un des pionniers en ce domaine, a rapporté plus de 1 700 cas dans l'état de Kérala au sud-ouest de l'Inde, état qui a en fait la plus haute prévalence connue de DPFC du monde.

Il n'existe qu'une seule étude de population basée sur la prévalence de la pancréatite fibrocalculeuse. Balaji [9] a fait une enquête systématique chez 6 079 familles du district Quilon à Kérala. L'histoire clinique, une échographie et un test à l'acide para-aminobenzoïque (PABA) ont été étudiés chez 28 507 personnes. Vingt-huit (1/1 000) avaient une pancréatite chronique calcifiante. Au centre M.V. spécialisé dans l'étude du diabète à Madras, le DPFC constitue environ 1 p. 100 de tous les diabètes.

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES

Les patients avec DPFC présentent plusieurs caractéristiques cliniques particulières. Les patients sont immanquablement pauvres et présentent un amaigrissement extrême, une malnutrition par carence protidique, un élargissement bilatéral des parotides, une distension de l'abdomen et rarement une teinte cyanotique des

lèvres. Dans notre série [10], cependant la malnutrition patente n'était observée que chez 25 p. 100 des patients, bien que 70 p. 100 étaient minces. Pour la majorité des patients, le diagnostic de diabète était porté entre 20 et 40 ans mais le début dans l'enfance [11], la petite enfance [12] et dans des groupes plus âgés [13] n'est pas si rare.

HISTOIRE NATURELLE DU DPFC

La triade cardinale du DPFC comprend douleur abdominale, calculs pancréatiques et diabète.

Dans l'histoire naturelle du DPFC, le premier symptôme à se manifester est habituellement la douleur abdominale. Après une période variant de quelques mois à plusieurs décennies, les calculs pancréatiques peuvent être diagnostiqués par une radiographie de l'abdomen. À ce moment, le patient peut encore avoir une tolérance au glucose normale et aucun signe de dysfonctionnement du pancréas exocrine. Après quelques mois ou quelques années, l'intolérance au glucose et/ou le dysfonctionnement du pancréas exocrine peuvent apparaître (fig. 1).

Douleur abdominale

Les patients avec DPFC décrivent des douleurs abdominales récurrentes depuis l'enfance. Cependant, nous avons vu chez des personnes [13] plus âgées (plus de 60 ans), la douleur démarrer vers la cinquantaine. La douleur est habituellement

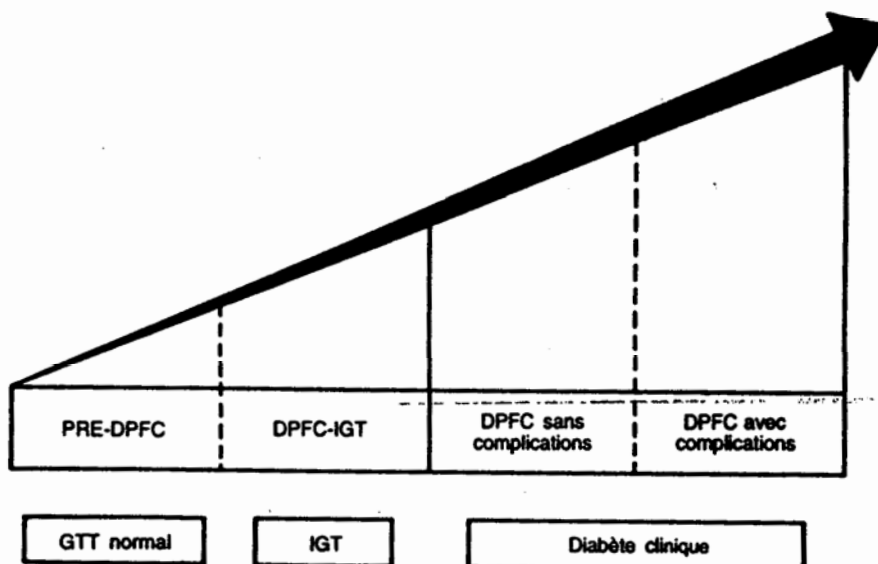


FIG. 1. — Histoire naturelle du DPFC.

très violente, de localisation épigastrique, pouvant irradier dans le dos et est soulagée en se penchant en avant ou en étant couché sur le ventre. L'alternance de périodes de rémission et de poussées douloureuses est caractéristique et diminue d'habitude avec l'apparition du diabète.

Stéatorrhée

La stéatorrhée est confirmée chez un tiers des patients. Cependant, chez d'autres, elle peut être subclinique et diagnostiquée par une exploration de la fonction pancréatique exocrine. La faible fréquence de la stéatorrhée est attribuée au faible contenu en graisses de l'alimentation. Quand la ration lipidique du régime est artificiellement augmentée, la stéatorrhée est retrouvée chez plus de 90 p. 100 des patients [8].

Nature du diabète

Le diabète est souvent sévère et survient dans les 10 à 20 ans après le premier épisode douloureux abdominal. Cependant, bien que nécessitant de l'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie, les patients avec DPFC font rarement des acidocétoses à l'arrêt de l'insuline. Nos travaux [14] mais aussi ceux d'autres [15, 16-18] ont démontré que la fonction des cellules β pancréatiques était partiellement préservée chez ces patients. Cette réserve résiduelle des cellules β peut être suffisante pour les protéger de l'acidocétose. Les explications de cette résistance à la cétose comprennent une faible réserve en glucagon, une masse adipeuse diminuée et un déficit en carnitine [15].

Nous avons montré [19] qu'il y avait un large éventail dans la sévérité clinique des DPFC. Alors que la plupart des patients ont besoin d'insuline, environ 10 à 20 p. 100 des patients peuvent répondre aux hypoglycémifiants oraux au moins durant les 5 à 10 premières années et pour certains pendant plus longtemps. Bien que la majorité des patients insulino-nécessitants soient résistants à la cétose, quelques-uns peuvent faire des cétoses. La réponse au traitement semble être corrélée à la fonction des cellules β pancréatiques comme en témoignent les taux sériques de peptide C [10, 15].

CARACTÉRISTIQUES RADIOLOGIQUES

La présence des calculs pancréatiques signe le DPFC. Les calculs sont nombreux, larges, arrondis, discontinus et toujours bloqués dans les canaux les plus larges. Ils sont souvent dans la tête du pancréas, c'est-à-dire à la droite de la première ou de la deuxième vertèbre lombaire, mais chez certains patients, l'ensemble du pancréas peut être rempli de calculs.

RÉSULTATS DE L'ÉCHOGRAPHIE, DU SCANNER, ET DE LA CHOLANGIOPANCRÉATOGRAPHIE ENDOSCOPIQUE PAR VOIE RÉTROGRADE

Nos résultats [20] échographiques comprennent une diminution de la taille de la glande, une augmentation de son échogénicité et une importante dilatation canalaire avec des calculs intracanaux. Le scanner montre au début de l'évolution [15], qu'il peut y avoir un œdème de la glande. Dans les stades plus avancés, le pancréas présente des degrés variables de fibrose.

La cholangiopancréatographie endoscopique par voie rétrograde apporte des informations utiles concernant la morphologie des canaux, aide à diagnostiquer un DPFC non calcifiant et à planifier une intervention chirurgicale [21].

PATHOLOGIE DU PANCRÉAS

La pathologie du pancréas dans le DPFC a été décrite en détail par Nagalotimath [22] et Nair [23]. Macroscopiquement, le pancréas des patients avec DPFC est habituellement petit, atrophique et fibrosé. Les canaux sont dilatés avec de nombreux calculs dans les principaux canaux ou leurs affluents. L'enduit muqueux forme des bouchons protéiques qui servent de lit initial sur lequel se dépose le calcium. Les calculs sont composés de carbonate avec des traces de phosphates, d'oxalates, de magnésium et de protéines.

Microscopiquement, au début, il peut y avoir des modifications inflammatoires du pancréas exocrine. Cela consiste en une infiltration par les lymphocytes, des cellules plasmatiques et des cellules éosinophiles. Au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, une destruction généralisée des acini survient et on ne voit plus de cellules inflammatoires. La fibrose débute précocement et conduit classiquement à une « cirrhose du pancréas ». Dans certains cas, une infiltration lipidique étendue peut aussi apparaître. Les canaux et les canalicules peuvent subir des modifications dégénératives et sur l'épithélium de bordure peut se former une métaplasie des cellules squameuses. Les canalicules se rejoignent en raison de la perte du tissu acineux et aussi tendent à proliférer.

Les îlots de Langerhans semblent être intacts jusqu'à un stade plutôt avancé de la maladie. La nésioblastose est une caractéristique souvent décrite. Les îlots sont probablement détruits plus tard par la fibrose environnante (« étranglement ») et peut-être à cause de l'interruption de la circulation sanguine.

FONCTION DU PANCRÉAS EXOCRINE

Les tests à la sécrétine-pancréozymine réalisés par le groupe de Balakrishnan [24] en collaboration avec le groupe de Marseille montrent que le taux de lactoferrine du liquide pancréatique était beaucoup plus élevé chez les patients et

les témoins indiens que chez les sujets européens. Cela suggère que les acini pancréatiques peuvent être hyperactifs, peut-être en réponse à l'agression pancréatique.

Les mesures de la trypsine sérique immunoréactive révèlent une grande variété de l'atteinte du pancréas exocrine [25]. La recherche de chymotrypsine fécale est une méthode simple et peu chère pour dépister l'insuffisance pancréatique exocrine chez des patients avec DPFC [26, 27].

VARIABILITÉ DE LA PANCRÉATITE FIBROCALCULEUSE

Les récentes études citées mettent en évidence la nature variable de la pancréatite fibrocalculeuse.

Le tableau II résume cette variabilité en tenant compte des caractéristiques cliniques, biochimiques, endoscopiques et histopathologiques de celle-ci.

TABLEAU II. — VARIABILITÉ DU DIABÈTE FIBROCALCULEUX. (D'après V. Mohan et coll. [7, 19])

1. Symptômes	Asymptomatique, symptômes importants
2. Intolérance aux hydrates de carbone	Pas d'intolérance, intolérance, diabète patent
3. Réserve des cellules β	Bonne, faible, négligeable
4. Réponse au traitement	Régime seul, traitement oral, insuline
5. Tendance à la cétose	Résistance à la cétose, tendance à la cétose
6. Dysfonction exocrine	Seulement après les tests de stimulations, stéatorrhée clinique
7. Cholangiopancréatographie endoscopique par voie rétrograde	Pas de modifications à changements modérés des canaux, transformations importantes des canaux (le plus fréquent)
8. Histopathologie	Changements modérés : calculs absents ou petits (moins fréquent); changements profonds : (plus fréquent), fibrose extensive, dilatation canalaire calculs multiples

CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE PANCRÉATIQUE FIBROCALCULEUX

Malgré d'excellentes descriptions cliniques de la maladie, aucun critère précis n'a été désigné pour établir le diagnostic de DPFC. Mohan et coll. [7, 19] ont proposé les critères suivants pour le diagnostic, basés sur leurs propres études et sur une revue extensive de la littérature (tableau III).

TABLEAU III. — CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DIABÈTE PANCRÉATIQUE FIBROCALCULEUX. (D'après V Mohan et coll. [7, 19])

1. Patient originaire d'un pays « tropical »
2. « Diabète » selon les critères de l'OMS (1985)
3. Preuve d'une pancréatite chronique : calculs pancréatiques sur la radiographie de l'abdomen ou au moins l'un des trois éléments suivants :
 - a. Morphologie pancréatique anormale à l'échographie
 - b. Douleurs abdominales pancréatiques depuis l'enfance
 - c. Stéatorrhée
 - d. Fonction pancréatique anormale lors d'examens
4. Absence d'autres causes de pancréatites telles qu'alcoolisme, maladie hépatobiliaire, hyperparathyroïdie primaire, etc.

COMPLICATIONS SPÉCIFIQUES DU DIABÈTE

Auparavant nous pensions que, comme il s'agissait d'une forme secondaire de diabète, les complications microvasculaires étaient rares dans le DPFC. Nos études [10, 28] et celles de Geevarghese [29] ont démontré que la microangiopathie survient aussi fréquemment dans le DPFC que dans les formes primaires de diabète comme les DID ou les DNID. Nous avons montré [28] que des formes sévères de rétinopathies pouvant conduire à la cécité telles que la maculopathie et la rétinopathie proliférante apparaissent également. De même, nous avons trouvé des neuropathies, néphropathies, des dysfonctionnements ventriculaires gauches [10]. Récemment, Govindan et Das [30] ont signalé la survenue de neuropathie autonome chez des patients avec DPFC.

Au contraire, les complications macrovasculaires sont moins fréquentes mais nous avons rencontré occasionnellement des ischémies myocardiques et des atteintes vasculaires périphériques [31]. Cette faible fréquence de complications macrovasculaires est peut-être liée à la relative jeunesse des patients, leur minceur et des taux bas de cholestérol [10].

COMPLICATIONS LIÉES À LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

Les complications liées à la pancréatite chronique comprennent les pseudokystes, les abcès pancréatiques et l'ascite. Les patients peuvent présenter un ictère par obstruction, qui peut être dû soit à une sténose du canal biliaire commun ou à un calcul dans le passage, soit à un carcinome associé du pancréas. Des études récentes de notre groupe [32] mais aussi de Augustine [33] et de Balakrishnan [34] suggèrent que le DPFC est peut-être un état précancéreux; en effet, plusieurs patients avec DPFC ont développé un carcinome pancréatique. Les éléments actuels [32] amènent à penser que le risque de développer un carcinome sur PFC est plus grand que pour une pancréatite des zones tempérées sans raison évidente.

PRISE EN CHARGE DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

Les enzymes pancréatiques aident à réduire la stéatorrhée et peuvent réellement réduire la douleur pancréatique dans certains cas. Plus souvent, cependant, la douleur est sévère et opiniâtre et ne peut être soulagée par des analgésiques puissants. À ce stade, une intervention chirurgicale peut être bénéfique. La sphinctérotomie, la pancréaticojéjunostomie par les techniques de Puestow ou de Duval ont été tentées. La plupart de ces techniques permettent de soulager la douleur. Certains patients ont cependant des récurrences douloureuses et ces techniques modifient rarement l'état diabétique de ces patients.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Les mécanismes étiopathogéniques des DPFC sont encore incertains. La malnutrition et les alcaloïdes cyanogènes (dérivés du cassave ou autres produits alimentaires) ont souvent été incriminés comme facteurs étiologiques. Récemment, « un stress oxydant » aurait été proposé comme mécanisme des lésions pancréatiques.

Malnutrition

Une malnutrition sévère au moment du diagnostic a suggéré à plusieurs auteurs que la malnutrition par carence protidique serait une cause de DPFC [6, 8, 35, 36]. Mais, un passé de malnutrition sévère (kwashiorkor) est habituellement absent. De plus, la malnutrition au moment du diagnostic peut aussi bien être secondaire à des déficits pancréatiques exocrine et/ou endocrine. Une bonne partie des patients avec DPFC ne sont pas dénutris si on considère leur index de masse corporel (IMC) [10, 37]. Des travaux récents suggèrent plutôt que ce n'est pas la carence calorique ou protidique, mais la carence en oligo-éléments qui prédispose au DPFC.

Alcaloïdes cyanogènes

McMillan et Geevarghese [38] ont observé la survenue de PFC dans les zones où les tubercules de cassave (tapioca, manioc) sont consommés comme aliment de base et ont suggéré un rôle étiologique du cassave. Ils émettent l'hypothèse que la carence alimentaire en acides aminés sulfurés (méthionine, cystine) pourrait gêner la détoxification du cyanide en thiocyanate et conduire à des taux élevés de cyanide « libre » qui pourrait être toxique pour les cellules β . Les études chez le rat montrent que l'administration de cyanide peut entraîner une hyperglycémie transitoire mais pas un diabète permanent [38]. Des études récentes en Afrique [39] n'ont pas permis de retrouver des DPFC dans les zones où le cassave est consommé comme aliment de base.

Facteurs génétiques, familiaux et immunologiques

Des formes familiales de PFC, parfois survenant sur des générations successives ont été décrites [18, 34, 40, 41]. Dans nos séries [40], 12 p. 100 des parents et 21 p. 100 de la fratrie de patients avec DPFC avaient une atteinte du pancréas exocrine et chez 21 p. 100 des parents et 11 p. 100 de la fratrie, on avait précédemment fait le diagnostic de DNID. Nous avons également rapporté [42] que près de 40 p. 100 des patients avec DPFC étaient porteurs de l'haplotype HLA-D-B qui est habituellement associé avec le DID. Quarante autres pour cent des patients sont porteurs d'une association avec l'allèle de classe 3 du gène de l'insuline qui est identique à celui rencontré chez nos patients DNID. De toute évidence, d'autres études sont nécessaires mais pour la première fois des travaux apportent la preuve d'une susceptibilité génétique du DPFC.

Stress oxydant et déficit en antioxydant

Braganza [43] a émis l'hypothèse que la pancréatite chronique au Royaume-Uni est la conséquence de : 1) réactions accrues de détoxification oxydative dans le pancréas et le foie; associées à 2) une exposition aux xénobiotiques transformés par le cytochrome P450; et à 3) un déficit relatif en antioxydants. Elle a proposé d'y inclure la PFC [44]. Dans des études préliminaires collaboratives, nous avons trouvé [45] une exposition accrue aux xénobiotiques, surtout les hydrocarbures polycycliques aromatiques (cigarette, kérosène, fumée de bois et gaz d'échappement) chez les patients avec PFC comparés à des témoins. Ceci était associé avec une clairance élevée de la théophylline (marqueur de l'augmentation de l'activité du cytochrome P450) [46]. D'autres études [47] ont montré un déficit en antioxydants, particulièrement en vitamine C et bêta-carotène chez des patients avec PFC et des témoins de Madras comparés à des sujets de Manchester. Les taux de sélénium et de vitamine E n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. D'autres travaux sont nécessaires sur l'état nutritionnel en oligo-éléments de ces patients.

CONCLUSION

La pancréatite fibrocalculeuse est une forme unique de pancréatite chronique rencontrée dans le pays en voie de développement associée soit avec une malnutrition par carence protidique soit avec plus probablement une carence en certains oligo-éléments. Comparée aux pancréatites des zones tempérées, la PFC atteint des sujets plus jeunes et a une évolution plus agressive et plus rapide vers le diabète, les calculs pancréatiques et le dysfonctionnement du pancréas exocrine. Il existe des caractéristiques radiologiques, échographiques, endoscopiques et histopathologiques précises. Bien qu'il s'agisse d'un diabète secondaire, les complications liées au diabète surviennent. La pancréatite est associée à un important risque de carcinome du pancréas. Alors que l'étiologie du DPFC n'est pas

encore très précise, le rôle du déficit en oligo-éléments mérite d'être exploré. La participation des facteurs génétiques et des toxines environnementales comme les glycosides cyanogéniques n'est pas encore bien définie.

Remerciements au docteur Catherine Alamowitch qui s'est chargée de la traduction de ce texte.

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO STUDY GROUP REPORT ON DIABETES MELLITUS. WHO technical report series n° 727 Geneva, WHO, 1985.
2. ASSAN (R.), ASSAN (D.), THIERBAUT (M.F.) et al. Tropical pancreatic diabetes. *Diabète et métabolisme*, 1988, 14, 299-312.
3. CHONG (M.S.), HITMAN (G.A.). Fibrocalculus pancreatic diabetes detected in a British diabetic centre. *Practical diabetes*, 1990, 7, 82-83.
4. CHARI (S.T.), MOHAN (V.), JAYANTHI (V.) et al. Comparative study of the clinical profile of alcoholic pancreatitis and tropical chronic pancreatitis in South India. *New York, Pancreas* 1991, 7, 52-58.
5. CHARI (S.T.), JAYANTHI (V.), MOHAN (V.) et al. Radiological appearances of pancreatic calculi in tropical and alcoholic chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatology* 1992, 7, 42-44.
6. ZUIDEMA (P.J.). Cirrhosis and disseminated calcification of the pancreas in patients with malnutrition. *Trop Geog Med* 1959; 11, 70-74.
7. MOHAN (V.), RAMACHANDRAN (A.), VISWANATHAN (M.). Diabetes secondary to tropical pancreatopathy. *In*: Alberti K.G.M.M., Delprato S., Vranic M. (eds.). *Diabetes secondary to pancreatopathy*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1988, 215-226.
8. GEEVARGHESE (P.J.). *Pancreatic diabetes*. Bombay, Popular Prakashan, 1968.
9. BALAJI (L.N.), TANDON (R.K.), TANDON (B.N.), BANKS (P.A.). The problem of chronic calcific pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1994, 15, 29-34.
10. MOHAN (V.), MOHAN (R.), SUSHEELA (L.) et al. Tropical pancreatic diabetes in South India: heterogeneity in clinical and biochemical profile. *Diabetologia* 1985, 29, 229-232.
11. MOHAN (V.), RAMACHANDRAN (V.), VISWANATHAN (M.). Childhood onset on fibrocalculus pancreatic diabetes. *Int J Diab Dev Countries* 1990, 10, 24-26.
12. PREMALATHA (G.), MOHAN (V.). Fibrocalculus pancreatic diabetes in infancy: two cases reports. *Diabetes research and clinical practice*, 1994, 25, 137-140.
13. MOHAN (V.), SURESH (S.), INDRANI (S.) et al. Fibrocalculus pancreatic diabetes in the elderly. *J Assoc Phys Ind* 1989, 37, 342-344.
14. MOHAN (V.), SNEHALATHA (C.), JAYASHREE (R.), VISWANATHAN (M.). Pancreatic beta cell function in tropical pancreatic diabetes. *Metabolism* 1983, 32, 1091-1092.
15. YAJNIK (C.S.). Diabetes secondary to tropical calcific pancreatitis. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism*, 1992, 6, 777-795.
16. SOOD (R.), AHUJA (M.M.S.), KARNARKAR (M.K.G.). Serum C-peptide levels in young ketosis resistant diabetics. *Ind J Med Res* 1983, 78, 661-664.
17. VANNASAENG (S.), NITIYANANT (W.), VACHAYANRAT (A.) et al. C-peptide secretion in calcific tropical pancreatic diabetes. *Metabolism* 1986, 35, 814-817.
18. SAMAL (K.C.), DAS (S.), PARUA (C.R.), TRIPATHY (B.B.). C-peptide response to glycaemic stimuli. *J Assoc Phys Ind* 1987, 37, 362-364.
19. MOHAN (V.), ALBERTI (K.G.M.M.). Diabetes in the tropics. *In*: Alberti K.G.M.M., Defronzo H., Zimmet P. (eds.). *International textbook of diabetes mellitus*. Chichester, John Wiley and Sons, Ltd, 1991, 177-190.
20. MOHAN (V.), SREERAM (D.), RAMACHANDRAN (A.) et al. Ultrasonography evaluation of the pancreas in tropical pancreatic diabetes. *Acta Diab Lat* 1985, 22, 143-148.
21. BALAKRISHNAN (V.), HARIHARAN (M.), RAO (V.R.K.), ANAND (B.S.). Endoscopic pancreatography in chronic pancreatitis of the tropics. *Digestion* 1985, 32, 128-131.
22. NAGALOTIMATHI (S.J.). Pancreatic pathology in pancreatic calcification with diabetes. *In*: Podolsky S., Viswanathan M. (eds.). *Secondary diabetes: the spectrum of the diabetic syndrome*. New York, Raven Press, 1980, 117-145.

23. NAIR (B.), LATHA (T.). Pancreas in chronic calcific pancreatitis. *In* : Balakrishnan V. (eds.). Chronic pancreatitis in India. Trivandrum, Indian society of pancreatology, 1986, 113-120.
24. BALAKRISHNAN (V.), SAUNIÈRE (J.H.), HARIHARAN (M.), SURESH (H.). Diet, pancreatic function and chronic pancreatitis in South India and France. *Pancreas*, 1988, 3, 30-35.
25. YAJNIK (C.S.), KATRAK (A.), KAKANITKAR (S.V.) et al. Serum immunoreactive trypsin in tropical pancreatic diabetes syndrome. *Ann Clin Biochem* 1989, 26, 69-73.
26. MOHAN (V.), SNEHALATHAN (C.), AHMED (M.R.) et al. Exocrine pancreatic function in tropical fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetes Care* 1989, 12, 145-147.
27. YAJNIK (C.S.), SAHASRABUDHE (R.A.), NAIK (S.S.) et al. Exocrine pancreatic function (serum immunoreactive trypsin, fecal chymotrypsin, and pancreatic isomylase) in Indian diabetics. *Pancreas* 1990, 5, 631-638.
28. MOHAN (R.), RAJENDRAN (B.), MOHAN (V.) et al. Retinopathy in tropical pancreatic diabetes. *Arch Ophthalmol* 1985, 103, 1487-1489.
29. GEEVARGHESE (P.J.). Calcific pancreatitis. Bombay, Varghese Publishing House, 1985.
30. GOVINDAN (R.), DAS (A.K.). Cardiac autonomic function in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Acta Diabetologica* 1993, 30, 30-36.
31. MOHAN (V.), RAMACHANDRAN (A.), VISWANATHAN (M.). Two case reports of macrovascular complications in fibrocalculous pancreatic diabetes. *Acta Diab Lat* 1989, 26, 345-349.
32. CHARI (S.T.), MOHAN (V.), PITCHUMONI (C.S.) et al. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis. An epidemiological study. *Pancreas*, 1993, 9, 62-66.
33. AUGUSTINE (P.), RAMESH (H.). Is tropical pancreatitis premalignant ? *Am J Gastroenterol* 1992, 87, 1005-1008.
34. BALAKRISHNAN (V.). Tropical pancreatitis (pancreatic tropical). *In* : Bernades P., Hugier M. (eds.). Maladies du pancréas exocrine. Paris, Doin, 1987, 2, 207-227.
35. MOHAN (V.), RAMACHANDRAN (A.), VIJAYAKUMAR (G.) et al. Insulin resistance of fibrocalculous (tropical) pancreatic diabetes. *Horm Metab Res* 1988, 20, 746-748.
36. PITCHUMONI (C.S.). Special problems of tropical pancreatitis. *Clin Gastroenterol* 1984, 13, 941-959.
37. YAJNIK (C.S.), SHELGIKAR (K.M.). Fibrocalculous pancreatic diabetes in Pune, India. Clinical features and follow-up for 7 years. *Diabetes Care*, 1993, 6, 916-921.
38. McMILLAN (D.E.), GEEVARGHESE (P.J.). Dietary cyanide and tropical malnutrition diabetes. *Diabetes Care* 1979, 2, 202-208.
39. TUESCHER (T.), ROSMAN (J.B.), BAILLOD (P.), TUESCHER (A.). Absence of diabetes in rural West African population with a high carbohydrate/cassava diet. *Lancet*, 1987, 1, 765-768.
40. MOHAN (V.), CHARI (S.T.), HITMAN (G.A.) et al. Familial aggregation in tropical fibrocalculous pancreatic diabetes. *Pancreas* 1989, 4, 690-693.
41. PITCHUMONI (C.S.). Familial pancreatitis. *In* : Pai K.N., Soman C.R., Varghese R. Pancreatic diabetes. Trivandrum, Geo Printers, 1970, 46-48.
42. KAMBO (P.K.), HITMAN (G.A.), MOHAN (V.) et al. The genetic predisposition to fibrocalculous pancreatic diabetes. *Diabetologia* 1989, 32, 45-51.
43. BRAGANZA (J.M.). The pancreas. *In* : Pounder R.G. (eds.). Recent advances in gastroenterology. London, Churchill Livingstone, 1986, 251-280.
44. BRAGANZA (J.M.). Free radicals and pancreatitis. *In* : Rice-Evans C., Dormandy T.L. Free radicals : chemistry, pathology and medicine. London, Richetour Press, 1988, 357-381.
45. CHALONER (C.), SANDLE (L.N.), MOHAN (V.) et al. Evidence for induction of cytochrome P-450 in patients with tropical chronic pancreatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980, 28, 235-240.
46. MOHAN (V.), BRAGANZA (J.M.). Xenobiotics in tropical chronic pancreatitis. *In* : Braganza JM. (eds.). The pathogenesis of pancreatitis. New York, Manchester University Press, 1991, 115-128.
47. BRAGANZA (J.M.), SCHOFIELD (D.), SNEHALATHA (C.), MOHAN (V.). Micronutrient antioxidant status in tropical compared with temperate-zone chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1993, 28, 1098-1104.