

REVISIÓN BREVE

Diabetes en la fibrosis quística: una entidad diferente



Marta Cano Megías^{a,*} y Olga González Albarrán^b

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 11 de marzo de 2014; aceptado el 18 de junio de 2014

Disponible en Internet el 21 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;
Diabetes relacionada
con la fibrosis
quística;
Función pulmonar

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Cystic fibrosis-related
diabetes;
Pulmonary function

Resumen La fibrosis quística es la enfermedad genética letal con herencia autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica, afectando aproximadamente a uno por cada 2.000 nacidos vivos. La supervivencia de los pacientes con fibrosis quística ha mejorado gracias a los avances en los cuidados respiratorios y nutricionales, alcanzando un promedio de esperanza de vida comprendido entre los 30 y 40 años. La aparición de diabetes en la fibrosis quística es una comorbilidad que aumenta con la edad, con una prevalencia de hasta el 50% en los adultos. Su desarrollo se asocia a un empeoramiento de la función pulmonar y el estado nutricional, por lo que su diagnóstico precoz es esencial para mejorar la calidad de vida y clase funcional. El tratamiento con insulina de la diabetes y otras alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado podría conllevar a una mejora de la función pulmonar y del estado nutricional de los pacientes con fibrosis quística.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cystic fibrosis-related diabetes: a distinct condition

Abstract Cystic fibrosis is the most common fatal inherited autosomal recessive disease in Caucasians, affecting approximately one out of every 2,000 births. Survival of patients with cystic fibrosis has significantly improved due to advances in respiratory and nutritional care, and their current average life expectancy is 30-40 years. Development of cystic fibrosis-related diabetes is a comorbidity that increases with age and may reach a prevalence up to 50% in adults. Its development is associated to impaired lung function and nutritional status, and early diagnosis and treatment are therefore essential to improve quality of life and performance status. Insulin therapy for diabetes and other early carbohydrate metabolism disorders may improve lung function and nutritional status of patients with cystic fibrosis.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcanomegias@gmail.com (M. Cano Megías).

Epidemiología

En España, la incidencia de fibrosis quística (FQ) oscila entre uno por cada 2.810 a 5.532 nacidos vivos, dependiendo del estudio. Probablemente esta variación está causada por diferentes prevalencias de la principal mutación, F508 Δ , que consiste en la desaparición de una fenilalanina en la posición 508 de la proteína *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*). En nuestro país, la frecuencia de esta mutación como causante de la enfermedad, oscila desde el 50% en poblaciones mediterráneas, hasta 80% en Asturias¹⁻³. Debido a la mayor supervivencia de los pacientes con FQ, actualmente la diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es una de las comorbilidades más frecuentes en los sujetos que alcanzan la edad adulta. Los primeros casos descritos de DRFQ e intolerancia a la glucosa (ITG) en FQ datan de 1955⁴.

Típicamente la DRFQ se diagnostica en la adolescencia tardía, con una edad media al diagnóstico comprendida entre los 18 y 25 años. La prevalencia es difícil de establecer y a menudo resulta infraestimada, dependiendo de los criterios diagnósticos y de monitorización que se utilicen. En Europa y Estados Unidos se estima una prevalencia global del 12,4 y 16,9%, respectivamente^{5,6}. La DRFQ puede aparecer a cualquier edad, pero lo más habitual es que la prevalencia aumente con ella, siendo de un 9% a los 5-9 años, un 26% a los 10-20 años y aproximadamente hasta un 50% a los 30 años^{4,7}. Entre los 15 y 30 años el porcentaje de pacientes con tolerancia normal a la glucosa desciende casi linealmente, teniendo en cuenta que esta estimación es difícil de precisar, porque el estado metabólico puede variar de año en año en los pacientes con FQ⁸⁻¹¹.

Fisiopatología

Poco se conoce sobre los factores predictivos de desarrollo de diabetes en la FQ y no está claro qué características diferencian a los individuos con FQ que desarrollarán o no diabetes. Entre los factores predisponentes se han identificado (fig. 1): el género femenino, la edad, la clase de mutación genética (mayor riesgo en homocigotos para la mutación del F508 Δ), la presencia de insuficiencia pancreática exocrina, el grado de deterioro de la función pulmonar, el uso de corticoides y la presencia de otras complicaciones de la FQ simultáneas, como son la enfermedad hepática y el trasplante pulmonar^{8,12}.

El mecanismo exacto por el cual se desarrolla la diabetes en la FQ permanece sin esclarecer. Se sabe que el principal factor fisiopatogénico es el déficit de insulina asociado a la disfunción de la célula β , aunque también influyen otros factores como la resistencia a la insulina, la alteración del funcionamiento de otras hormonas pancreáticas, la alteración del eje enteroinsular y del aclaramiento de la insulina^{10,13}. Aunque la DRFQ presenta similitudes con la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 (tabla 1), se debe considerar una entidad distinta, con objetivos a largo plazo específicos¹¹.

La primera fase de la secreción de insulina en respuesta a una sobrecarga de glucosa oral e intravenosa –y a otros estímulos secretadores de insulina– está alterada en adultos con FQ^{9,10,14,15}. El pico máximo de insulina está significativamente retrasado hasta los 90-120 minutos en

pacientes con DRFQ, respecto a los 30-60 minutos en sujetos sanos¹⁰. Esta pérdida de la primera fase de la secreción de insulina aparece incluso en sujetos con FQ y una tolerancia normal a la glucosa^{9,14,15}. La cantidad absoluta de insulina secretada a lo largo del tiempo también está disminuida en los casos con DRFQ^{6,9}. Este descenso global de la secreción de insulina se ha asociado con la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina presentan una reducción del 41% en el pico de insulina plasmático en respuesta a la ingesta de glucosa. La secreción de glucagón y polipéptido pancreático son también menores, mientras que los niveles de somatostatina pueden estar más elevados. La respuesta del glucagón a la hipoglucemia está disminuida de forma global en pacientes con FQ, tanto los que tienen DRFQ como los que presentan un metabolismo hidrocarbonado normal. Se ha sugerido que esta insulinopenia asociada a la alteración del glucagón y otras hormonas pancreáticas, retrasa el desarrollo de DRFQ y hace que sean infrecuentes los episodios de cetoacidosis en este tipo de diabetes¹⁰. En resumen, en la DRFQ existe una disminución del pico de secreción de insulina, de su primera fase de secreción y de la cantidad total de insulina secretada en respuesta a una sobrecarga de glucosa.

Otro factor que puede estar implicado en la aparición de DRFQ es la resistencia a la insulina (RI). Su papel patogénico es controvertido, aunque parece ampliamente aceptado que los pacientes con DRFQ presentan diferentes grados de RI, y que determinadas condiciones clínicas como las infecciones, el estado nutricional, el uso de corticoides y el estado clínico de la enfermedad pulmonar, pueden condicionar una exacerbación importante de la hiperglucemia. En cuanto a los mecanismos de la RI en la DRFQ, se han descrito alteraciones en el transportador GLUT-4^{15,16}. Los pacientes con FQ tienen un estado de inflamación crónica de bajo grado, por lo que también se ha postulado la elevación del TNF α como un mecanismo favorecedor de la RI. Hay estudios que demuestran que los niveles de TNF α están elevados en plasma y en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con FQ, y que se correlacionan con los sistemas de puntuación del estado clínico, con tendencia a niveles más elevados en los sujetos con DRFQ e ITG¹⁶. Más recientemente se ha observado que los niveles de gamma-glutamil transpeptidasa, otro marcador de la RI, parecen estar relacionados con un aumento del riesgo de DRFQ, de forma independiente de la edad, el sexo y la proporción de grasa corporal¹². En el mismo sentido, algunos estudios en pacientes con FQ han objetivado niveles elevados de ácidos grasos libres, estrechamente relacionados con la RI, y que se relacionan con el desarrollo de DRFQ¹⁰.

Diagnóstico

Hoy en día, el diagnóstico de diabetes en la FQ se establece según los criterios de la *North American Cystic Fibrosis Foundation* y la *American Diabetes Association* (ADA) mediante la hemoglobina glicada (HbA1c), la glucemia plasmática en ayunas, o la prueba de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (OGTT)¹⁵⁻¹⁹.

La HbA1c (%) no se debería utilizar como prueba de cribado de DRFQ, porque puede ser normal en los estudios iniciales y en los casos de hiperglucemia intermitente.

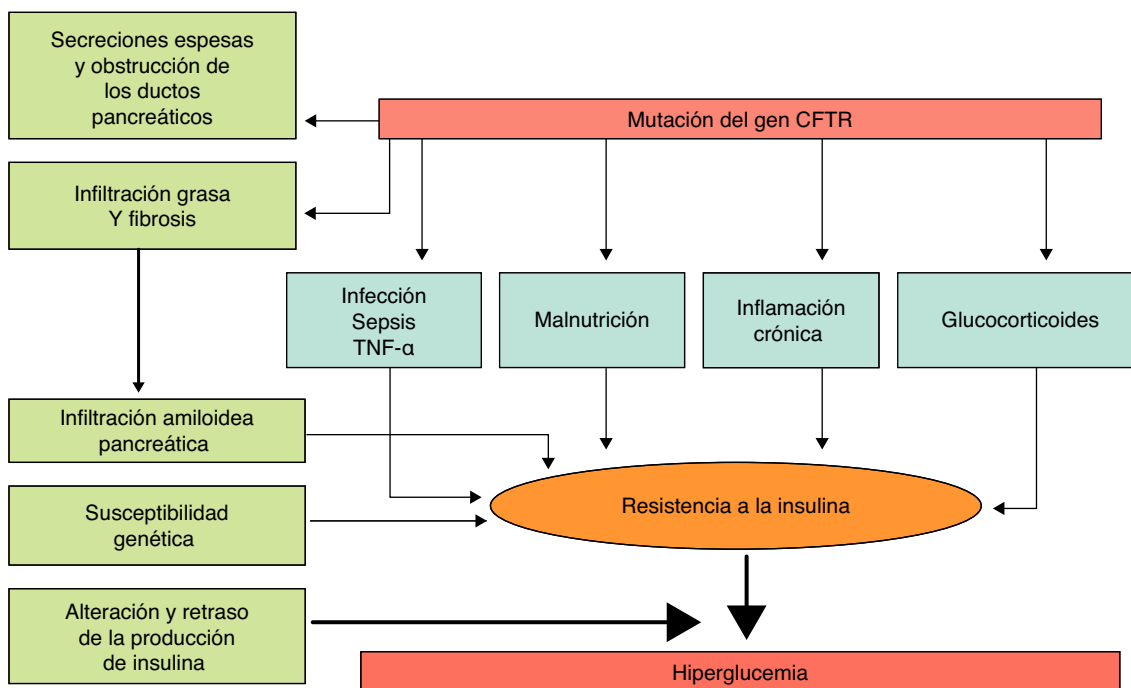


Figura 1 Mecanismos fisiopatológicos de la alteración del metabolismo hidrocarbonado en la CF. Adaptado de: O’Riordan et al.⁴

Además, debido al estado de inflamación crónica, la vida media del hematíe en la FQ está disminuida, y por tanto los valores de la HbA1c pueden ser inferiores a lo esperado^{9,14,15,17}. Holl et al.¹⁸ realizaron un estudio en el que se observó que el valor medio de la glucemia a los 120 minutos no era distinto en los casos de FQ con HbA1c elevada respecto a aquellos con valores normales, concluyendo que la HbA1c no debería sustituir a la OGTT como prueba de cribado debido a su baja sensibilidad.

En la actualidad, la OGTT es la prueba de cribado más sensible para detectar DRFQ, y la recomendada por la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* y la American Diabetes Association (ADA), puesto que los niveles de glucosa plasmática estudiados únicamente en ayunas podrían dejar sin diagnosticar a más de 2/3 de los pacientes con DRFQ.

Según los resultados de la OGTT, los pacientes pueden ser clasificados en varias categorías (tabla 2), en función de la glucemia en diferentes tiempos durante la prueba:

Tabla 1 Principales características de la diabetes relacionada con la fibrosis quística comparada con DM tipo 1 y tipo 2

	DRFQ	DMT1	DMT2
Prevalencia en la población	35%	0,2%	11%
Pico de edad de comienzo	20-24 años	Infancia, adolescencia	Edad adulta
Hábito corporal	Normal, Delgado	Normal	Obeso
Déficit de insulina	Severo	Completo	Parcial
Resistencia a la insulina	Moderada	Moderada	Severa
Etiología autoinmune	No	Sí	No
Cetosis	Raro	Sí	Raro
HbA1c	No acorde a BG	Acorde a BG	Acorde a BG
Tratamiento	Insulina	Insulina	ADOS, insulina
Complicaciones microvasculares	Sí	Sí	Sí
Complicaciones macrovasculares	No	Sí	Sí
Características de síndrome metabólico	No	No	Sí
Causa de la muerte	Pulmonar	Cardiovascular	Cardiovascular

BG: blood glucose (glucosa plasmática); DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DRFQ: diabetes relacionada con la fibrosis quística.
Fuente: Laguna et al.¹¹

Tabla 2 Categorías diagnósticas de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado según los resultados de la sobrecarga oral de glucosa (OGTT). *North American CF Consensus Conference 2010*^{17,19}

Cribado y categorías diagnósticas	Resultados de OGTT (0 y 120 min)
2hOGTT	
TGN	GB <126 mg/dl y 2 hOGTT <140 mg/dl
DRFQ con GBA	GB \geq 126 mg/dl y 2hOTTG \geq 200mg/dl
DRFQ sin GBA	GB <126 mg/dl y 2hOTTG \geq 200mg/dl
GBA	GB 100-125 mg/dl y 2 hOGTT <140 mg/dl
ITG	2hOTTG entre 140-199 mg/dl
INDET	GB <126 mg/dl 2 hOGTT <140 mg/dl (algún valor intermedio, 30, 60, 90 min OGTT \geq 200 mg/dl)
HbA1c	
DRFQ	> 6,5% (valores < 6,5% no lo excluyen)
Glucemia al azar	
DRFQ	\geq 200mg/dl + poliuria/polidipsia

TGN: tolerancia normal a la glucosa; DRFQ con GBA: diabetes relacionada con la fibrosis quística con glucemia basal alterada; DRFQ sin GBA: diabetes relacionada con la fibrosis quística sin glucemia basal alterada; GBA: glucemia basal alterada; HbA1c: hemoglobina glicada; INDET: tolerancia a la glucosa indeterminada; ITG: intolerancia a la glucosa; 2hOGTT: test de sobrecarga oral de glucosa, con glucemia a los 0 y 120 minutos.

tolerancia normal a la glucosa, DRFQ con glucemia basal alterada (GBA), DRFQ sin GBA, alteración de la glucemia en ayunas (GBA), ITG y tolerancia a la glucosa indeterminada (INDET)^{4,9,17,19}.

La historia natural de la diabetes en la FQ sigue una evolución en el tiempo caracterizada, en primer lugar, por la aparición de hiperglucemia postprandial intermitente, seguida de ITG, DRFQ sin GBA y, por último, DRFQ con GBA. Por lo tanto, aproximadamente el 15% de los adultos con DRFQ tienen GBA, y el 25% cursan sin GBA^{14,15}. Es importante destacar que la proporción de GBA es menor en estos pacientes en comparación con otros tipos de diabetes; incluso se han descrito casos de hipoglucemia en ayunas^{20,21}. Es decir, existe una menor prevalencia global de GBA^{22,23}.

En general, se recomienda realizar una OGTT anual, en fase de estabilidad clínica, a los pacientes mayores de 10 años¹⁹, aunque recientemente se está planteando realizar el cribado antes de los 10 años. Odet et al.²⁴, estudiaron a 94 niños con FQ con una edad comprendida entre 6 y 9 años y detectaron una alteración del metabolismo hidrocarbonado en el 41%; de ellos, hasta un 42% desarrolló diabetes. En base a estos resultados, niños menores de 10 años con FQ ya tendrían un riesgo incrementado de desarrollar diabetes. También se debería hacer la OGTT en las embarazadas, en el pretrasplante y en los casos de deterioro de la función

pulmonar, retraso del crecimiento o del desarrollo puberal, pérdida de peso inexplicada y síntomas clásicos de diabetes o hipoglucemia. Se recomienda monitorizar los niveles de glucemia capilar en ayunas y postprandiales en caso de hospitalización por enfermedad severa, nutrición artificial, uso de corticoides, y antes y después de una cirugía mayor. Los pacientes con DRFQ sin GBA, o con ITG, que están en riesgo de progresar a DRFQ con GBA, se deberían estudiar anualmente^{14,15,19}. Los síntomas de diabetes no son un indicador sensible, puesto que su aparición es insidiosa y muy tardía.

Respecto a la OGTT, el pico de hiperglucemia máximo a los 120 minutos en la mayoría de los pacientes con FQ puede estar ausente, por lo que se cree necesario extraer muestras cada 30 minutos. Se ha observado que los sujetos con FQ sin DRFQ presentan una hiperglucemia a los 30, 60 y 90 minutos, aunque los niveles de glucemia a los 0 y 120 minutos sean similares a controles sanos. Por tanto, la glucemia a los 60 y 90 minutos puede ser más sensible para detectar intolerancia a la glucosa en estos pacientes^{21,22}. Los niveles de glucemia al azar normales no excluyen el diagnóstico, puesto que dependen de la hora del día, la última comida, el vaciado gástrico, etc. En cambio, niveles persistentemente elevados (\geq 200 mg/dl) permiten establecer el diagnóstico, por lo que la ADA ha incorporado la glucemia al azar como herramienta diagnóstica²⁵. En este sentido, una opción sería realizar un perfil glucémico mediante glucemias capilares múltiples durante un periodo prolongado y variando los tiempos en los cuales se extraen las muestras. Estudios recientes²⁶ han objetivado que existe una asociación entre una peor función pulmonar y la presencia de hiperglucemia en puntos intermedios de la OGTT, concretamente con un valor de glucemia a los 60 minutos por encima de 140 mg/dl. En cambio, en este mismo estudio, no se encontró esa correlación negativa entre el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1%) y los niveles de glucemia a los 120 minutos, sugiriéndose que el diagnóstico del estado de tolerancia hidrocarbonada no debería ser dependiente de los niveles de glucemia en los tiempos clásicos de 0 y 120 minutos. Lee et al.²⁷, analizaron la utilidad diagnóstica de una prueba más simple, con una sobrecarga oral de glucosa de 50 g, y determinación de glucosa plasmática antes y una hora después (1h-CGT) de la ingesta de glucosa; consideraron positivo un valor de la glucosa en plasma a la hora de la sobrecarga superior a 140 mg/dl. Se realizó el 1h-CGT a 31 pacientes con FQ sin historia previa de DRFQ, y una semana más tarde se les practicó la OGTT. Se detectó hiperglucemia en ambos estudios en el 30% de los sujetos (todos los pacientes con hiperglucemia en la OGTT también se detectaron en el 1h-CGT), mientras que hasta en un 35% solo se identificó mediante el 1h-CGT. Estos resultados llevan a los autores a sugerir que la OGTT (considerada como el *gold standard*) puede subestimar la presencia de eventos hiperglucémicos breves (glucemia > 140 mg/dl) en una proporción importante de casos, aunque son necesarios más estudios en esta población para valorar la utilidad diagnóstica del 1h-CGT. Recientemente, Schmid et al.²⁸ analizaron la prevalencia de un pico máximo de glucosa por encima de 200 mg/dl en algún punto intermedio de la curva; encontraron que, considerando la serie globalmente, la INDET así definida afectaba al 10% de los pacientes; respecto a los inicialmente clasificados como

TGN, este porcentaje ascendía al 22,2%. Por lo tanto, estos autores refuerzan el concepto de la importancia de considerar alteraciones intermedias en la OGTT en el estudio de los pacientes con FQ^{17,29}. Actualmente existen nuevas aproximaciones para una mejor caracterización de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con TGN en base a los incrementos de la insulina y el péptido C en plasma durante la OGTT. Los pacientes con unos niveles basales menores y un menor incremento de dichos parámetros durante la OGTT tienen un peor estado nutricional y una función pulmonar más disminuida²⁹.

Mortalidad y función pulmonar

Aunque la DRFQ comparte algunos aspectos de la DM tipo 1 y 2, también posee importantes diferencias que hacen que su diagnóstico, manejo y tratamiento sean específicos. En los pacientes con FQ es importante el diagnóstico temprano de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, puesto que el desarrollo de diabetes se asocia con un aumento del riesgo de muerte del 31-55%, independientemente de otras complicaciones de la FQ³⁰. El déficit de insulina promueve un balance negativo de proteínas, contribuyendo a la morbimortalidad de estos sujetos con un aumento del catabolismo y de pérdida de peso⁹. La pérdida ponderal puede aparecer incluso con alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado²³.

Otros factores asociados con un aumento de mortalidad son la edad, el sexo femenino, el deterioro de la función pulmonar, la desnutrición, la infección pulmonar por el complejo *Burkholderia cepacia*, el diagnóstico de aspergilosis broncopulmonar alérgica, la enfermedad hepática y el trasplante de órgano previo³⁰.

La enfermedad respiratoria es la responsable de la mayor parte de la morbimortalidad y es, junto con la malabsorción, la forma más frecuente de presentación de la enfermedad. En los pacientes con DRFQ existe un declive de la función pulmonar mayor que en los pacientes normoglucémicos, en relación directa con el grado de déficit de insulina y con la severidad de la alteración del metabolismo hidrocarbonado. Expresado de otro modo, el grado de intolerancia a la glucosa se correlaciona directamente con un menor FEV1% y una menor capacidad vital forzada (CVF%)¹⁵. La DRFQ incluso se asocia con una peor puntuación en las escalas utilizadas³⁰ para definir el estadio clínico y radiológico de la enfermedad pulmonar, como son las escalas de Shwachman y Kulczycki³¹ y de Brasfield³²⁻³⁴.

El deterioro en los parámetros de función pulmonar se observa con frecuencia antes del diagnóstico de la DRFQ. En niños este deterioro se ha objetivado hasta un año antes; otros autores señalan que este declive de la función pulmonar puede preceder hasta tres o cuatro años a la aparición de CFRD³⁵. Este intervalo de tiempo podría explicarse debido a las alteraciones en el catabolismo proteico que el déficit de insulina conlleva y por la consecuente disminución en la masa muscular, reduciéndose así la función inspiratoria del diafragma^{15,17}. Estudios histológicos de pulmón de pacientes diabéticos sin FQ han objetivado la presencia de fibrosis y engrosamiento de la lámina basal. Otros factores que se han mencionado en la literatura como responsables de la enfermedad pulmonar en los pacientes diabéticos sin FQ son la

glucosilación anómala no enzimática de las proteínas del árbol bronquial, la presencia de una microangiopatía pulmonar subyacente y el aumento de la reactividad bronquial consecuencia de la neuropatía autonómica y frénica^{36,37}.

La enfermedad pulmonar severa (definida como un FEV1 < 40%) puede asociarse a un mal control glucémico en los sujetos con DRFQ. Por otra parte, también la presencia de diabetes conlleva una mayor frecuencia de exacerbaciones de la enfermedad pulmonar y un aumento de la prevalencia de patógenos en el esputo^{8,15}. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* también está asociada con un peor resultado clínico, una peor función pulmonar, mayor número de hospitalizaciones y menor peso, siendo un predictor importante de deterioro clínico y morbimortalidad³⁸⁻⁴⁰. Como consecuencia, los pacientes con DRFQ tienen una menor supervivencia y una peor calidad de vida.

Complicaciones microvasculares y macrovasculares en la diabetes relacionada con la fibrosis quística

Las complicaciones microvasculares han sido descritas en estudios de pequeñas series de casos de pacientes con DRFQ. En ninguno de ellos los pacientes con DRFQ sin GBA desarrollaron complicaciones microvasculares durante un seguimiento de 14 años. Aunque se ha sugerido que los pacientes con DRFQ sin GBA no requieren tratamiento porque están asintomáticos y no parecen tener riesgo de complicaciones microvasculares, las consecuencias nutricionales del déficit de insulina pueden deteriorar su calidad de vida²³. En el caso de los pacientes afectados de DRFQ con GBA, después de un seguimiento de más de 10 años, se observó microalbuminuria en un 14%, retinopatía en un 16%, neuropatía en un 55% y gastropatía en un 50%. La ADA recomienda realizar una monitorización de las complicaciones microvasculares anualmente, desde los 5 años del diagnóstico de DRFQ¹⁹. Según el estudio de Schwarzenberg et al., la complicación más común es la neuropatía, con una prevalencia similar que en la DM tipo 1 y 2; el hallazgo más frecuente es la disminución de la amplitud del potencial de acción del nervio sural, junto con una alteración de los reflejos cardiorrespiratorios⁵. En otro estudio, que comparó la frecuencia de complicaciones microvasculares en un grupo de pacientes con DRFQ frente a un grupo con DM tipo 1, se obtuvo una mayor prevalencia de microalbuminuria en el grupo de DRFQ –con una función renal normal– y de retinopatía en los pacientes DM tipo 1. No se encontraron diferencias en relación a otras complicaciones microvasculares, tales como la neuropatía periférica.^{41,42}

No existen apenas comunicaciones o series de casos de FQ con complicaciones macrovasculares, probablemente debido a la baja esperanza de vida global de esta población y el bajo índice de dislipemias, hipertensión y obesidad.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es doble: por un lado, mejorar el estado nutricional de los pacientes con el efecto anabólico de la insulina –lo que conlleva una mejora de la función pulmonar– y, por otro lado, disminuir la

incidencia de complicaciones tardías de la diabetes, sobre todo microvasculares.

Actualmente se recomienda tratar con insulina la DRFQ con GBA¹⁹. El uso de antidiabéticos orales no está recomendado^{14,19}. Hay poca evidencia de la superioridad de pautas de insulina específicas en la DRFQ. También estaría indicado el inicio de tratamiento insulínico si hubiese síntomas cardinales de diabetes (polidipsia, poliuria, pérdida de peso), una pérdida inexplicada de peso a pesar de un adecuado manejo nutricional, retraso del crecimiento y la pubertad o un declive en la función pulmonar inexplicable¹⁴. Sin embargo, recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico en el que el tratamiento con insulina rápida preprandrial en pacientes con DRFQ sin GBA revertía la tendencia a perder peso progresivamente, con incremento de grasa y masa magra corporal⁴³. Los resultados de este estudio apuntarían al beneficio de tratar con insulina a los pacientes con DRFQ (con y sin hiperglucemia de ayuno). Los beneficios del tratamiento con insulina incluyen un aumento del peso, una mejoría en la función pulmonar (FEV1%) y una disminución de las exacerbaciones pulmonares. El tratamiento debe ser individualizado y ajustarse a la ingesta de carbohidratos, que no deben restringirse con el fin de mejorar el control glucémico. Por otro lado, no está claro cuál debe ser la actitud ante los pacientes con FQ e ITG o INDET, ni si el tratamiento precoz de las alteraciones hidrocarbonadas con insulina sería capaz de reducir el empeoramiento progresivo de la función pulmonar y del estado nutricional. Recientemente se han publicado algunos estudios, con un escaso número de pacientes incluidos, que muestran que el tratamiento precoz con insulina en estas situaciones también sería beneficioso⁴⁴⁻⁴⁶. Bizzarri et al.⁴⁷ estudiaron los resultados de una dosis diaria de insulina glargina en pacientes con FQ e ITG. Los autores demuestran que este tratamiento produjo un incremento significativo del índice de masa corporal y del FEV1% durante el tiempo de seguimiento del estudio (1-1,8 años), sin producirse ningún episodio de hipoglucemia. Postulan que el tratamiento precoz con insulina tiene buena tolerancia y podría disminuir el declive de la función pulmonar y el estado nutricional⁴⁷. Otros autores, como Dobson et al., estudiaron el efecto del tratamiento con insulina en pacientes con FQ de larga evolución, con deterioro de la función pulmonar y del peso sin una clara causa, y con una OGTT y HbA1c normal, pero con picos postprandiales de hiperglucemia mayores de 180 mg/dl, detectados en controles domiciliarios de glucemia capilar. El tratamiento con insulina aumentó el peso en todos los pacientes y mejoró la función pulmonar, sin síntomas o valores de glucemia sugestivos de hipoglucemia⁴⁶. Mozillo et al.²² publicaron recientemente los efectos del tratamiento con insulina glargina durante un año en un grupo de pacientes FQ con distintas alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Después del tratamiento con insulina durante un año se objetivó, de forma global, una mejoría significativa en el FEV1% y una disminución del número de exacerbaciones pulmonares²².

Por tanto, estos estudios comentados proponen la hipótesis de que el tratamiento con insulina de diversas alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado debería considerarse una opción terapéutica para la mejoría de la función pulmonar y la calidad de vida de este grupo de

pacientes. Sin embargo, y a pesar de estos primeros datos positivos del tratamiento con insulina en las alteraciones precoces del metabolismo de la glucosa en pacientes con FQ, son necesarios más estudios controlados, randomizados, y con un mayor periodo de observación, para valorar los efectos de la insulina a nivel pulmonar y nutricional en los pacientes con alteraciones precoces del metabolismo hidrocarbonado como la ITG y la INDET.

Conclusiones

Debido a la mejora de las técnicas diagnósticas y los tratamientos disponibles, la esperanza de vida de los pacientes con FQ alcanza la cuarta o quinta década de la vida, por lo que actualmente la DRFQ es una problemática cada vez más prevalente.

La aparición de diabetes se asocia con un aumento de la morbimortalidad, un deterioro de la función pulmonar, del estado nutricional y del estadio clínico funcional. La DRFQ debe considerarse como una entidad específica y distinta de la DM tipo 1 o 2, cuyo diagnóstico precoz es fundamental para instaurar medidas de control de sus efectos deletéreos específicos en la enfermedad de base.

Hoy en día, los criterios diagnósticos de las alteraciones hidrocarbonadas de la FQ se basan en los tiempos 0 y 120 minutos de la OGTT, aunque recientemente está adquiriendo cada vez más importancia clínica la hiperglucemia en los puntos intermedios de la prueba –a los 30, 60 y 90 minutos–, que diversos trabajos relacionan con el pronóstico funcional de FQ y, por tanto, deben ser tenidos en cuenta en la evaluación global del paciente con alteraciones hidrocarbonadas.

El tratamiento precoz con insulina de la DRFQ, y probablemente de otras alteraciones precoces del metabolismo glucémico, conllevaría una mejora de la situación pulmonar y nutricional y la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ramalle-Gomara E, Perucha M, González MA, Quiñones C, Andrés J, Posada M. Cystic fibrosis mortality trends in Spain among infants and young children: 1981-2004. *Eur J Epidemiol.* 2008;23:523-9.
2. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc).* 2011, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2011.10.007>.
3. Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Cribado neonatal de fibrosis quística. *An Esp Pediatr.* 2002;57:60-5.
4. O'Riordan SM, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:15-24.
5. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziaorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis analysis of the data of the ECFS Patient Registry. *Eur Respir J.* 2014;43:125-33.
6. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cytic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr.* 2005;146:681-7.

7. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis related diabetes: Current trends in Prevalence, Incidence, and Mortality. *Diabetes Care*. 2009;32:1626–31.
8. Malay R, Craig F, Munns CF, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children - gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:371–8.
9. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes. A consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:61–73.
10. Lang S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatric respiratory reviews*. 2001;2:253–9.
11. Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:858–64.
12. Adler AI, Gunn E, Haworth CS, Bilton D. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2007;24:1143–8.
13. Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M, et al. Cystic fibrosis related diabetes: from CFTR dysfunction to oxidative stress. Review article *Clin Biochem Rev*. 2008;30:153–78.
14. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatrics Diabetes*. 2009;10 suppl.12:43–50.
15. Alves CAD, Arruti Aguiar R, Alves ACS, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Review Article *J Bras Pneumol*. 2007;33:213–21.
16. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:1022–8.
17. Nathan MB, Laguna T, Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:335–41.
18. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2000;23:126.
19. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. A Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33:2697–708.
20. Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, Seia M, Zazzeron L, Russo MC, et al. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:369–76.
21. Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, Alicandro G, Claut L, Battezzati PM, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:69–76.
22. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, de Simone I, Mazarella G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:162–7.
23. Hamed H, Morton JR, Jeffe A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33:221–6.
24. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:847–92.
25. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. 2004;21:691–6.
26. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-Hour Plasma Glucose During Oral Glucose Tolerance Testing Is Associated With Worse Pulmonary Function in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. 2011;34:292–5.
27. Lee KM, Miller RJ, Rosenberg FM, Kresiman SH. Evaluation of glucose tolerance in cystic fibrosis: comparison of 50-g and 75 g test. *J Cyst Fibros*. 2007;6:274–6.
28. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros*. 2014;13:80–5.
29. Alicandro G, Battezzati PM, Battezzati A, Speziali C, Claut L, Motta V, et al. Insulin secretion, nutritional status and respiratory function in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance. *Clinical Nutrition*. 2012;31:118–23.
30. Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2010;33:311–6.
31. Ziegler B, Oliveira CL, Rovedder PM, Schuh S, Abreu E Silva FA, Dalcin P. Glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: sex- based differences in clinical score, pulmonary function. Radiograph Score, and 6-Minute Walk Test. *Respir Care*. 2011;56:290–7.
32. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of 105 patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958;96:6–15.
33. Brasfield D, Hicks G, Soon S, Peters J, Tiller R. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics*. 1979;63:24–9.
34. Brasfield D, Hicks G, Soon S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *Am J Roentgenol*. 1980;134:1195–8.
35. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151:684–7.
36. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112:373–7.
37. Davis WA, Knuiam M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:752–7.
38. Sandler M. Is the lung a ‘target organ’ in diabetes mellitus? *Arch Intern Med*. 1990;150:1385–8.
39. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34:91–100.
40. Moss RB. Long term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002;121:55–63.
41. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:1056–61.
42. Van den Berg JMW, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerma HGM. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros*. 2008;7:515–9.
43. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2009;32:1783–8.
44. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr*. 1994;83:849–53.
45. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr*. 2001;90:515–9.
46. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child*. 2002;87:430–1.
47. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest*. 2006;29:RC1–4.