

**Juan Francisco Merino Torres**

Jefe Servicio Endocrinología y Nutrición.  
Hospital Universitario La Fe.  
Universitat de València

# Diabetes relacionada con la fibrosis quística en el siglo XXI

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es la complicación no respiratoria más frecuente de los pacientes afectados de fibrosis quística (FQ) (1). La prevalencia de la DRFQ es variable, aumentando de forma exponencial con la edad del paciente. Así la prevalencia general de DRFQ es del 20% de los pacientes afectados de FQ, pero a partir de los 18 años, la prevalencia aumenta hasta el 34,9% (1).



Además de la edad, otros factores de riesgo para el desarrollo de DRFQ son la insuficiencia del páncreas exocrino, los pacientes portadores de mutaciones severas como los homocigotos para la mutación delta-F508, el sexo femenino, la disminución de la función respiratoria, el trasplante pulmonar, la presencia de desnutrición y la presencia de enfermedad hepática asociada.

La afectación pancreática que se produce en los pacientes con FQ, afecta tanto al páncreas exocrino, encargado de la producción de enzimas pancreáticas esenciales para la absorción de nutrientes, como al páncreas endocrino, encargado de la producción de insulina y glucagón. El mal funcionamiento de los canales de cloro da como resultado un aumento en la viscosidad de las secreciones, que causa una obstrucción y daña el páncreas exocrino, produciendo una fibrosis y una infiltración grasa de forma progresiva. Esta destrucción del tejido pancreático conlleva a la pérdida de células polipeptídicas y células alfa y beta endocrinas. Esta destrucción progresiva y fibrosis del tejido pancreático condiciona un déficit progresivo de insulina, llevando a la aparición de la DRFQ (2,3).

Recientemente también se apunta como posible mecanismo la propia alteración en los canales del cloro a nivel de la célula beta, de hecho, se han identificado estos canales a nivel de célula beta y una alteración en la secreción de insulina más allá de la producida por la fibrosis del páncreas.

Las fases iniciales de la enfermedad se caracterizan por una alteración en la primera fase de secreción de insulina en respuesta a los agentes estimuladores. Esto se traduce en una hiperglucemia en respuesta a una sobrecarga glucémica, pero no siempre en situaciones de ayuno. Es lo que se ha llamado DMRFQ sin hiperglucemia basal.

En fases más avanzadas aparece una tendencia progresiva a la hiperglucemia basal, siendo entonces cuando es posible detectar valores de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) por encima de la normalidad. Es lo que se ha llamado DMRFQ con hiperglucemia basal.

En estas fases más avanzadas y fundamentalmente durante las reagudizaciones respiratorias, la DRFQ además de un déficit de secreción de insulina, también asocia un componente de resistencia a la insulina, que podría estar causado por un aumento de niveles de hormona del crecimiento, cortisol, catecolaminas y citoquinas inflamatorias (2,4). Es por ello, que la DRFQ a pesar de que es una entidad diferente a la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) y 2 (DM-2) guarda semejanzas con ambas (Tabla 1). Asimismo, también se ha identificado un déficit de incretinas GLP-1 y GIP en DMRFQ, que típicamente aumentan a valores casi normales con la suplementación de enzimas exocrinos pancreáticos. Otros factores etiopatogénicos que pueden contribuir a la aparición de la DRFQ son la presencia de malabsorción, disfunción hepática o tratamientos como los corticoides y los inmunosupresores empleados tras el trasplante pulmonar. >>

**TABLA 1. Características comparativas entre la DRFQ, DM-1 y DM-2**

CARACTERÍSTICAS	DM-1	DRFQ	DM-2
<b>INICIO</b>	Agudo	Progresivo	Progresivo
<b>EDAD DE INICIO</b>	Niños y adolescentes	De 18 a 24 años (generalmente)	Adultos
<b>AUTOINMUNIDAD</b>	Positiva	Negativa	Negativa
<b>SECRECIÓN DE INSULINA</b>	Ausente	Disminuida pero no ausente	Disminuida
<b>RESISTENCIA A LA INSULINA</b>	Discreta	Discreta / Presente*	Presente
<b>COMPOSICIÓN CORPORAL</b>	Normopeso	Bajo peso / normopeso	Obesos
<b>TRATAMIENTO</b>	Insulina	Insulina	Modificaciones dietéticas y antidiabéticos orales
<b>TENDENCIA A LA CETOSIS</b>	Si	Rara	Rara
<b>COMPLICACIONES MICROVASCULARES</b>	Si	Si, pero menos	Si
<b>COMPLICACIONES MACROVASCULARES</b>	Si	Raras	Si
<b>CAUSA DE MUERTE</b>	Enfermedad cardiovascular Nefropatía	Enfermedad pulmonar	Enfermedad cardiovascular

\* La resistencia a la insulina en la DRFQ está presente sobre todo durante las reagudizaciones respiratorias.

## LA MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA PUEDE SER ÚTIL EN NIÑOS PARA PREDECIR LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO DE FORMA PRECOZ, PERO SU USO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA DRFQ AÚN NO ESTÁ PROBADO

### » DIAGNÓSTICO DE LA DRFQ

La fecha de diagnóstico de DRFQ es la fecha en la que una persona con FQ cumple por primera vez los criterios diagnósticos de la diabetes, incluso si la hiperglucemia posteriormente disminuye a valores normales sin tratamiento. Los criterios diagnósticos de DRFQ son(2,3,5):

■ **En periodos de estabilidad clínica, el diagnóstico de DRFQ puede realizarse en pacientes con FQ de acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association (ADA):**

• Glucemia basal en ayunas  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L), o

• Glucemia a las 2 horas de una SOG  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L), o

• HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48mmol/mol), si bien un valor por debajo de éste, no excluye la DRFQ.

• Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L), con clínica cardinal de diabetes

■ **Durante procesos intercurrentes o administración exógena de glucocorticoides, el diagnóstico de DRFQ se establece cuando hay una glucemia basal  $\geq 126$ mg/dL (7,0mmol/L), o una glucemia postprandial (2h)  $\geq 200$ mg/dL (11,1mmol/L), mantenida durante más de 48 horas.**

■ **En pacientes con nutrición enteral continúa: se diagnostica de DRFQ cuando la glucemia a la mitad de la ingesta o postingesta es  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L).**

El despistaje o screening de la DRFQ debe realizarse de forma rutinaria, ya que el inicio de la DRFQ es insidioso y un diagnóstico y tratamiento precoces, permiten disminuir la morbi-mortalidad de estos pacientes. Así diferentes sociedades como la ADA, *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF), *Pediatric Endocrine Society* (PES) y la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) proponen realizar el despistaje de la DRFQ a partir de los 10 años. Otros centros proponen que se inicie de forma más precoz, a los 6 años dado que una alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono a esa edad, predice una rápida progresión a DRFQ. Posteriormente se debe realizar el despistaje de la diabetes de forma anual.

En pacientes ambulatorios, el método de elección para el despistaje y diagnóstico de la DRFQ es la sobrecarga oral de glucosa (SOG), empleando una dosis de 1,75g/kg de peso en niños y con 75g de glucosa en adultos (6). La SOG se debe realizar en un período estable de la enfermedad, es decir, al menos 6-12 semanas después de una descompensación de la FQ o de haber recibido tratamiento con glucocorticoides. Se debe medir la glucemia basal, a la hora y a las 2 horas de administrada la glucosa: medir la glucosa a la hora sirve para clasificar la alteración indeterminada a la glucosa, tal y como se recoge en la [Tabla 2](#).

Inicialmente también se clasificó la DRFQ en DRFQ con o sin hiperglucemia basal (DRFQ-HA+ o DRFQ-HA-) ya que se creía que el manejo terapéutico era diferente. Sin embargo, esta diferenciación clásica no es necesaria ya que ambos grupos van a precisar tratamiento con insulina (5).

No se recomienda realizar el despistaje con la HbA1c por su baja sensibilidad: un estudio demostró que tan sólo el 16% de los pacientes con FQ tenían la HbA1c elevada en el momento del diagnóstico de la

**TABLA 2. Clasificación de las alteraciones hidrocarbonadas en FQ**

CATEGORÍA	GLUCEMIA BASAL	GLUCEMIA a las 2h de la SOG
Tolerancia normal a la glucosa	< 100 mg/dL (5,6 mmol/L)	< 140 mg/dL (7,8 mmol/L)
Glucemia alterada en ayunas (GBA)	100 – 125 mg/dL (5,6-7 mmol/L)	-
Tolerancia indeterminada a la glucosa (INDET)	< 100 mg/dL (5,6 mmol/L)	<140 mg/dL (7,8 mmol/L) con una glucemia previa >200 mg/dL (11,1 mmol/L)
Intolerancia a los hidratos de carbono (IHC)	< 100 mg/dL (5,6 mmol/L)	Entre 140 y 200 mg/dL (7,8 a 11,1 mmol/L)
DRFQ	$\geq 126$ mg/dL (7 mmol/L)	$\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L)

DRFQ. La utilidad de la HbA1c reside fundamentalmente en ser un marcador del control glucémico.

La monitorización continua de glucosa puede ser útil en niños para predecir las alteraciones del metabolismo hidrogenado de forma precoz, pero su uso para el diagnóstico de la DRFQ aún no está probado.

Por otro lado, existen 2 circunstancias en las que también habría que hacer despistaje de alteraciones del metabolismo hidrogenado y en las cuales NO se va a utilizar la SOG como test de elección:

■ **Pacientes con reagudización respiratoria que requieran tratamiento antibiótico intravenoso o precisen glucocorticoides sistémicos.** En estos casos se recomienda realizar la medición de la glucemia basal y postprandial (2h) durante las primeras 48 horas de tratamiento.

■ **Pacientes con nutrición enteral continúa:** se recomienda medir la glucemia a mitad y tras finalizar la administración de la nutrición enteral, los primeros días de su administración y posteriormente de forma mensual.

## CONSECUENCIAS CLÍNICAS Y COMPLICACIONES DE LA DRFQ

La hiperglucemia mantenida y el déficit de insulina van a producir una serie de consecuencias clínicas en los pacientes afectados de FQ, incluso antes del diagnóstico de la DRFQ. Estas consecuencias clínicas hacen referencia a la función pulmonar, al estado nutricional, complicaciones vasculares y mortalidad (2,5).

### ■ Función pulmonar:

En el deterioro de la función pulmonar están involucrados varios factores. Por un lado, el déficit de insulina que se produce en la FQ conlleva a un aumento del catabolismo proteico que produce un deterioro clínico, que incluye a la función pulmonar. Por otro lado, se ha visto que en pacientes con diabetes FQ, la hiperglucemia produce unos cambios histológicos a nivel pulmonar tales como engrosamiento de la membrana basal, obliteración de

los septos alveolares y fibrosis. Por todo ello, los pacientes afectados de FQ con DRFQ presentan una función pulmonar peor que aquellos que no presentan diabetes. Así mismo, los pacientes con FQ que van a ser sometidos a un trasplante pulmonar tienen más complicaciones y una mayor mortalidad si asocian DRFQ frente a los que no la padecen. Un tratamiento precoz y un adecuado control de la diabetes pueden minimizar estos efectos deletéreos.

### ■ Estado nutricional:

La DRFQ también se asocia con un empeoramiento del estado nutricional, especialmente antes del diagnóstico de la diabetes. El motivo fundamental es que la insulina, potente hormona anabolizante, juega un papel fundamental en el mantenimiento del peso y de la masa magra corporal. Un déficit de insulina produce un estado catabólico que se traduce en una pérdida de peso, incluso en estadios pre-diabetes, como la intolerancia a los hidratos de carbono. El diagnóstico y tratamiento precoz permite minimizar las complicaciones.

### ■ Complicaciones vasculares:

En el curso evolutivo de la DRFQ pueden aparecer complicaciones microvasculares, tales como neuropatía, nefropatía y retinopatía. El aumento progresivo en la expectativa de vida del paciente con FQ y con DRFQ, hace que la prevalencia de las complicaciones microvasculares no esté bien establecida y dependa, al igual que la DM tipo 1 y 2 del tiempo de evolución y del grado de control glucémico.

Se recomienda realizar un cribado inicial de las complicaciones crónicas de la DRFQ al diagnóstico y posteriormente con carácter anual, mediante la determinación de la microalbuminuria, realización de fondo de ojo y detección de la neuropatía sensitiva y autonómica. La gastroparesia diabética puede acentuar las manifestaciones gastrointestinales de la propia FQ.

Las complicaciones macrovasculares son muy poco frecuentes, ya que la FQ no se relaciona con obesidad, hipertensión o tabaquismo. Además, dada la expectativa de vida actual de estos pacientes, es poco frecuente que se desarrollen complicaciones macrovasculares. >>

- » ■ **Mortalidad:** la DRFQ se ha relacionado con un aumento de la mortalidad, especialmente en mujeres, si bien, este aumento de la mortalidad puede ser atenuado por un diagnóstico y tratamiento precoces.

## TRATAMIENTO

Los principios generales en el manejo de la DRFQ son:

- Normalizar los niveles de glucemia
- Mantener la HbA1c tan baja como sea posible, siendo los niveles recomendables entre 6,5-7%.
- Administrar la insulina necesaria y tolerada para eliminar los efectos catabólicos de la DRFQ.
- Garantizar un correcto estado nutricional del paciente con FQ
- Prevención de las hipoglucemias
- Adaptarse a la vida del paciente, flexibilizando el tratamiento

El tratamiento nutricional en la DRFQ no difiere mucho del de los pacientes con FQ que no presentan DM (2,5). En la DRFQ es importante no imponer restricciones dietéticas y mantener una dieta alta en calorías puesto que la malnutrición es una complicación muy fre-

cuente y se puede conseguir un buen control glucémico ajustando la medicación hipoglucemiante a la ingesta del paciente. Además, la dieta debe ser personalizada en todo momento y flexible para adaptarse al estilo de vida del paciente y garantizar un adecuado estado nutricional (*Tabla 3, Figura 1*)(7).

Actualmente no se recomienda el tratamiento de la DRFQ con antidiabéticos orales (ADOs), por las siguientes razones (8):

- Los secretagogos, como la repaglinida, no son capaces de producir un aumento sostenido de peso en pacientes con DRFQ HG- y son menos potentes que los análogos de insulina de acción rápida en el control de la hiperglucemia postprandial.
- Los fármacos que reducen la resistencia a la insulina, biguanidas y tiazolidinedionas, son poco efectivos en la DRFQ debido a que la resistencia a la insulina no es el principal factor etiológico. Además, pueden ser mal tolerado en los pacientes con FQ por sus efectos secundarios gastrointestinales (biguanidas) y osteoporosis (tiazolidinedionas).
- La acarbosa disminuye la glucemia postprandial pero también produce efectos secundarios a nivel gastrointestinal: meteorismo, diarrea, ... por lo que está desaconsejada.
- No existen datos sobre el uso clínico de análogos de GLP-1 o inhibidores de la DPP-4 en pacientes con FQ, pero en el caso de los análogos de GLP-1 y dado que retrasan el vaciamiento gástrico y disminuye los niveles de glucagón, probablemente no sean buenos candidatos para su uso en esta población. Además, los análogos de GLP-1 producen una pérdida de peso, no necesaria e incluso contraproducente en los pacientes con FQ. Otro análisis merecen los iDPP-4 dado su nulo efecto sobre peso y vaciado gástrico y su positivo efecto en la secreción de insulina, podrían tener un hueco en pacientes estables fuera de descompensaciones respiratorias o estados catabólicos (7).

En definitiva, la insulina es el tratamiento de elección en pacientes con DRFQ con o sin hiperglucemia en ayunas, y debe instaurarse de

**TABLA 3. Diferencias en el tratamiento nutricional entre la DRFQ, DM-1 y DM-2**

	DM-1 y DM-2	DRFQ
<b>Calorías</b>	• ≤ 100% del aporte calórico estimado para edad y sexo	• 120-150% del aporte calórico estimado para edad y sexo
<b>Carbohidratos</b>	• 45-50% del total de calorías • Azúcares simples: < 10% del total de calorías	• 45-50% del total de calorías (No limitar los azúcares simples si son necesarios para alcanzar las calorías totales de la dieta)
<b>Grasas</b>	• <35% del total de calorías • Grasas Saturadas: < 7% del total de calorías • Colesterol: < 200mg/día	• 40% del total de calorías (Sin restricciones en el tipo de grasa)
<b>Proteínas</b>	• 10-15% del total de calorías • 0.8-1g/kg de peso en nefropatía	• 10-15% del total de calorías (Incluidos pacientes con nefropatía)
<b>Sal</b>	• ≤ 3g/día	• Sin restricciones

forma precoz por sus efectos beneficiosos en el estado nutricional, la función pulmonar y la supervivencia del paciente (2,5,7).

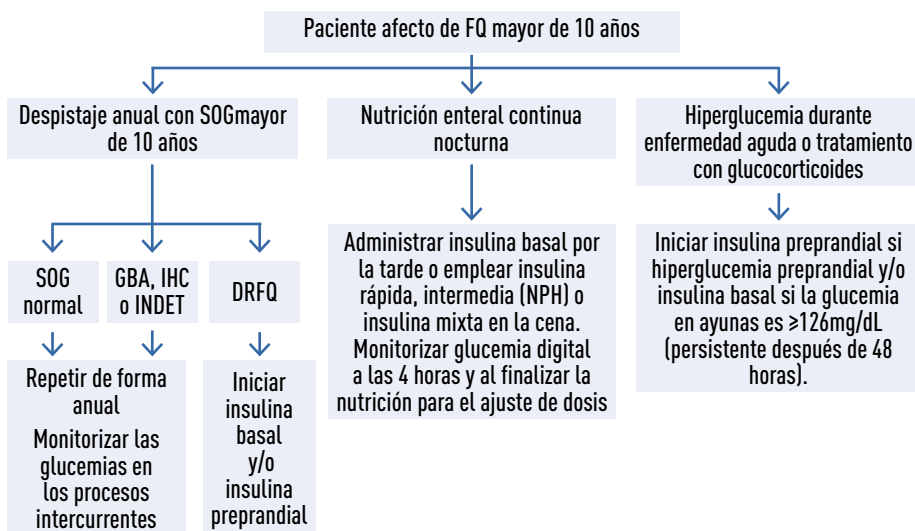
La pauta de insulina de elección es la bolo-basal, por ser más fisiológica, con una insulina basal, de acción prolongada (detemir, glargina o degludec) y análogos de insulina rápida (regular) o ultra rápida (lispro, aspart, glulisina) en varias dosis subcutáneas antes de las ingestas principales. No obstante, será la gravedad de la hiperglucemia la que condicionará la pauta que podrá ser de sólo insulina rápida para correcciones puntuales, insulinización basal o insulinización basal y prandial.

Para la mayoría de los pacientes afectados de DRFQ, se recomienda como objetivo de control glucémico una HbA1c por debajo de 7% (53mmol/mol) para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, aunque los objetivos deben ser individualizados (2,3,5). La determinación de la HbA1c se debe realizar cada 3 meses.

El objetivo de glucemia basal y preprandiales debe estar entre 80-120mg/dL y ser menor de 140mg/dL (<7,8mmol/L) a las 2 horas de las ingestas.

La monitorización con autocontroles de glucemia digital (GD) o con monitorización continua o a demanda de glucosa intersticial, es esencial, al igual que en los pacientes con DM

**FIGURA 1: Despistaje y tratamiento de la DRFQ.**



tipo 1, recomendándose realizar controles en ayunas, preprandiales y 2 horas postprandiales para ajustar la dosis de insulina prandial. La frecuencia de estos autocontroles debe ser individualizada, si bien, se recomienda aumentar la frecuencia de dichas determinaciones en caso de enfermedad intercurrente o tratamiento con glucocorticoides.

Una mención especial merece la **Hipoglucemia**. Esta es una complicación relativamente frecuente en pacientes con FQ, tengan o no DRFQ. En aquellos pacientes con DRFQ generalmente se debe a un exceso de insulina, especialmente de insulina prandial. En pacientes sin DRFQ, los episodios de hipoglucemia son frecuentes y generalmente no son graves. Pueden ocurrir tanto en ayuno,

como consecuencia de un estado de desnutrición y/o aumento de las necesidades energéticas debido a la inflamación e infección, como postprandial donde está relacionada con la secreción retardada y desordenada de la insulina. Además, los pacientes con FQ tienen una mala respuesta a la hipoglucemia en relación con una disminución de la secreción de glucagón, pero tienen una respuesta exagerada de catecolaminas.

Es por ello, que es esencial la educación de los pacientes y sus familiares sobre la hipoglucemia, incluyendo el uso del glucagón. La automonitorización de GD regular, especialmente durante una actividad inusual, cambios en la dieta o enfermedad, es la mejor protección contra la hipoglucemia inducida por la insulina. **D**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual data report 2018. Disponible en: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (acceso en diciembre 2019).
2. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 65-76.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020; 42(Suppl.1).
4. O’Riordan SM, Robinson PD, Donague Kc, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10 Suppl 12:43.
5. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. A position statement of American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-708.
6. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard?. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(1):27-35
7. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECSF guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2016;35(3):557-77.
8. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4