



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.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2773430>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2773430>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)