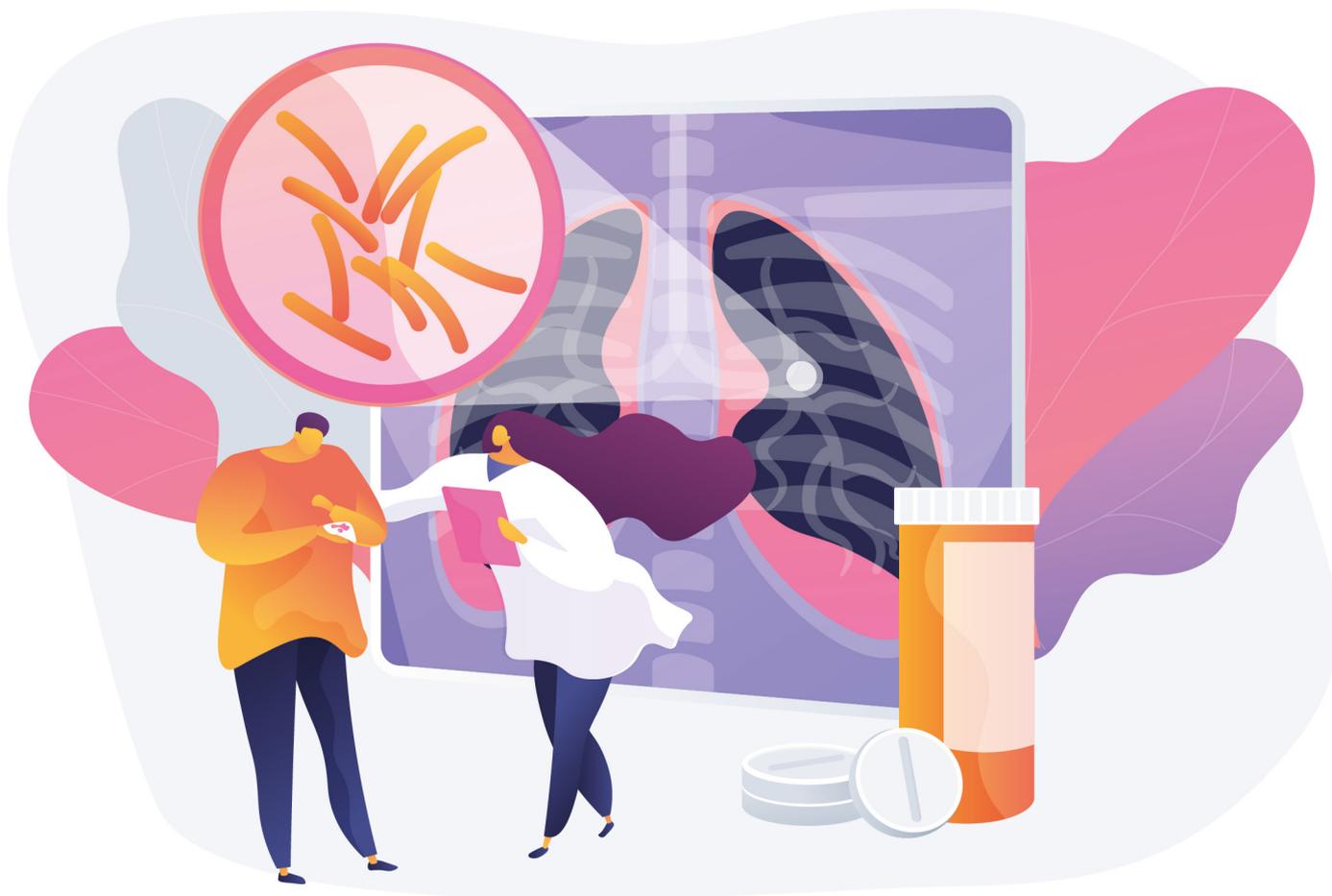


**Irene Aguilera García**

Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

**Noemí González Pérez de Villar**

Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España



Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística

¿qué papel juegan los nuevos fármacos moduladores de la Fibrosis Quística en la Diabetes relacionada con FQ?

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética con herencia autosómica recesiva más prevalente en la población caucásica: afecta a 1 de cada 2.500 recién nacidos vivos. Está producida por la alteración genética del gen de la FQ, locali-

zado en el cromosoma 7 y que da lugar la proteína de transporte de cloro/bicarbonato. Esta proteína está presente y es necesaria para el correcto funcionamiento de distintos órganos: principalmente los pulmones, pero también el hígado, el páncreas, los testículos...

La afectación pulmonar de esta enfermedad es la principal causa de mortalidad y complicaciones en estos pacientes, pero la Diabetes Relacionada con la Fibrosis Quística (DRFQ) es la complicación no pulmonar más frecuente. La DRFQ se relaciona con las mutaciones más graves y con peor evolución de la enfermedad debido a otras complicaciones: peor función pulmonar, más infecciones, mayor presencia de desnutrición, etc.

Además, la DRFQ aumenta su prevalencia en esta población con la progresión de la enfermedad, pasando de afectar al 2% de los niños con FQ, al 20% de adolescentes y hasta un 50% de los adultos. Asimismo, la DRFQ es una entidad diferente a la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2) (ver tabla 1), pero presenta características comunes con ambas: está relacionada principalmente con la alteración de la producción de insulina en el páncreas, pero se ve también muy influida por la resistencia a la acción de la insulina secundaria a los procesos inflamatorios crónicos de esta enfermedad y por otros mecanismos mucho menos conocidos (tabla 1).

Por otra parte, la DRFQ y la intolerancia a la glucosa que aparece previamente se caracterizan por presentar una hiperglucemia franca en la primera hora tras la comida, que disminuye mucho posteriormente. Esto supone un problema añadido a la hora de desarrollar tratamientos específicos para esta entidad.

TRATAMIENTO EN DRFQ

Como en todos los tipos de diabetes, la educación terapéutica tiene un papel protagonista en el tratamiento de la DRFQ, teniendo los mismos objetivos de control

glucémico que para el resto de las personas con diabetes. De cara a evitar la hiperglucemia postprandial temprana, es esencial recomendar el consumo de hidratos de carbono con índice glucémico bajo. Sin embargo, las recomendaciones dietéticas en estos pacientes son especialmente difíciles debido a que tienen un gasto energético que supone aproximadamente el 110-200% del gasto energético de una persona de la misma edad, talla y sexo sin FQ, teniendo como objetivo evitar y tratar la desnutrición adecuadamente.

Con respecto al tratamiento por vía oral, optimizar la terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas ha demostrado mejorar la secreción de insulina y el control glucémico en estos pacientes. No obstante, los fármacos usados habitualmente para tratar la DM2 no están indicados para DRFQ: existen pocos estudios, de baja potencia por contar con pocos pacientes y, en comparación con insulina, han mostrado en algunos casos peores resultados. Existen reportes de casos de uso de diferentes análogos de GLP-1 en personas con DRFQ con muy buenos resultados desde el punto de vista glucémico, pero existe el riesgo de agravar la desnutrición.

Por tanto, en el caso de no alcanzar un adecuado control glucémico con la educación terapéutica, será necesario iniciar tratamiento con insulina subcutánea. Existe la recomendación de intentar priorizar los análogos de insulina rápida que tengan un inicio de acción más precoz debido al perfil de hiperglucemia en estos casos. Asimismo, el uso de insulina ha demostrado tener un impacto positivo sobre el estado nutricional y la función pulmonar en FQ. »

**LA DIABETES
RELACIONADA
CON LA FIBROSIS
QUÍSTICA SE
RELACIONA CON
LAS MUTACIONES
MÁS GRAVES
Y CON PEOR
EVOLUCIÓN DE
LA ENFERMEDAD
DEBIDO A OTRAS
COMPLICACIONES:
PEOR FUNCIÓN
PULMONAR,
MÁS INFECCIONES,
MAYOR PRESENCIA
DE DESNUTRICIÓN**

	DM TIPO 1	DM TIPO 2	DRFQ
Edad de aparición	Infancia/edad joven	Edad adulta (>40 años)	Edad joven (20 años aprox.)
Índice de Masa Corporal	Normal	Obesidad	Normal – bajo
Deficiencia de insulina	Completa	Parcial	Grave (no completa)
Resistencia a la insulina	No/leve	Grave	Variable (dependiente de procesos agudos)
Tratamiento	Insulina	Terapia no insulínica/Insulina	Insulina

TABLA 1. Diferencias entre los diferentes tipos de Diabetes.

LAS HIPOGLUCEMIAS
INDUCIDAS
POR LOS
MODULADORES
SERÍAN AÑADIDAS
A LAS YA PRESENTES
EN PERSONAS
CON DIABETES
RELACIONADA
CON LA FIBROSIS
QUÍSTICA, MUY
COMUNES HASTA
EN PACIENTES
SIN DIABETES
O CON DIABETES
NO TRATADAS
CON INSULINA

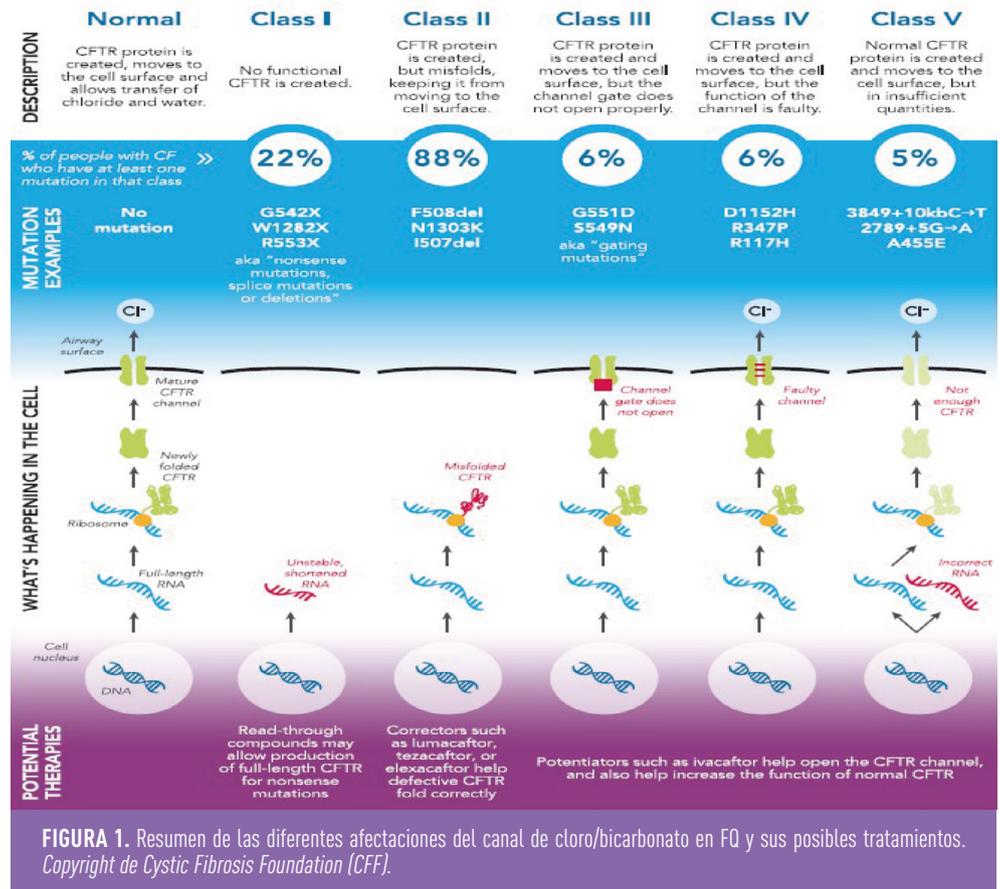


FIGURA 1. Resumen de las diferentes afectaciones del canal de cloro/bicarbonato en FQ y sus posibles tratamientos. Copyright de Cystic Fibrosis Foundation (CFF).

» Ahora bien, cabe destacar que en estos casos a la carga de vivir con FQ se añade la necesidad de realizar control de glucosa, contaje de hidratos de carbono e inyección de insulina en múltiples dosis diarias.

FÁRMACOS MODULADORES DE LA FQ Y SU PAPEL EN LA DIABETES RELACIONADA CON FQ

En los últimos años se han desarrollado fármacos que potencian o que corrigen la síntesis de los canales de cloro/bicarbonato que están afectados en la FQ, estando estos indicados para pacientes con determinadas mutaciones (*ver figura 1*). Inicialmente se trataba de fármacos de uso individual, pero actualmente hay preparaciones combinadas de varios de ellos para potenciar sus resultados. Esto ha permitido a una parte importante de estos pacientes mejorar de forma sustancial su función pulmonar y reducir la presencia de infecciones, habiendo incluso revertido en algunos casos la indicación de trasplante pulmonar.

El efecto de estos fármacos sobre la DRFQ está menos estudiado, pero hay datos que sugieren un efecto beneficioso. La mayor parte de estos datos provienen de estudios realizados de manera retrospectiva y con pocos pacientes evaluados, es decir, de baja calidad. No obstante, se trata de datos prometedores:

- Se han descrito descensos de hemoglobina glicosilada en pacientes con y sin diabetes, habiendo mejorado en más de un tercio de casos la tolerancia a la glucosa incluso en personas sin diabetes.

- En todos los casos de DRFQ está descrita una reducción de la necesidad de uso de insulina, con varios reportes de casos en los que se ha retirado por completo el tratamiento con múltiples dosis de insulina. En los casos de remisión de diabetes, el tiempo medio hasta la remisión fue de 8 meses aproximadamente.

- Estas mejorías de la hiperglucemia se han acompañado, además, de aumentos de peso y del índice de masa corporal.



» Por tanto, estos fármacos parecen mejorar tanto el perfil glucémico como el perfil nutricional. En la experiencia de nuestro centro, los resultados en los 6 primeros meses de triple terapia con moduladores han sido similares, habiendo mejorado igualmente desde el inicio y de forma muy significativa los datos de glucosa derivados de los sensores de monitorización continua.

Con todo, es necesario subrayar que estas mejoras no han sido sin efectos secundarios, ya que los eventos de hipoglucemia y el tiempo pasado en hipoglucemia también aumentaron. Esto nos hace pensar que dichas mejoras se producen desde el momento de iniciar estos tratamientos y que debemos estar

atentos y reducir las dosis de insulina precozmente para adelantarnos e intentar evitar las hipoglucemias.

Asimismo, las hipoglucemias inducidas por los moduladores serían añadidas a las ya presentes en personas con FQ, muy comunes hasta en pacientes sin diabetes o con diabetes no tratadas con insulina. La causa de las hipoglucemias en FQ no está del todo establecida, aunque se piensa que están relacionadas con alteraciones de la función de la célula alfa pancreática.

En cuanto a los mecanismos que hacen todo esto posible, hasta el momento son desconocidos. Por una parte, cabría pensar que mejore la propia producción de insulina en las células beta, lo que reduci-

ría la necesidad de administrarla de forma externa. Por otra parte, hay datos que sugieren una disminución de la inflamación tanto a nivel de páncreas como generalizado, lo que reduciría la resistencia a la insulina (y, por tanto, las necesidades) y mejoraría su producción a nivel local.

En conclusión, los fármacos moduladores de la Fibrosis Quística tienen efectos beneficiosos tempranos sobre la DRFQ, abriendo la posibilidad de retirar el tratamiento con insulina e, incluso, de remisión de la diabetes en estos pacientes. Debemos esperar a tener datos a un plazo más largo, pero hasta entonces es necesario que los equipos diabetológicos nos mantengamos atentos al aumento de hipoglucemias. **D**

REFERENCIAS:

1. Moheet A, Moran A. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. Vol. 107, Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Endocrine Society; 2022. p. 1503–9.
2. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. Vol. 12, Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. SAGE Publications Ltd; 2019.
3. Crow H, Bengtson C, Shi X, Graves L, Anabtawi A. CGM patterns in adults with cystic fibrosis-related diabetes before and after elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy. J Clin Transl Endocrinol. 2022 Dec 1;30.
4. Gaines H, Jones KR, Lim J, Medhi NF, Chen S, Scofield RH. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. J Diabetes Complications. 2021 Jun 1;35(6).