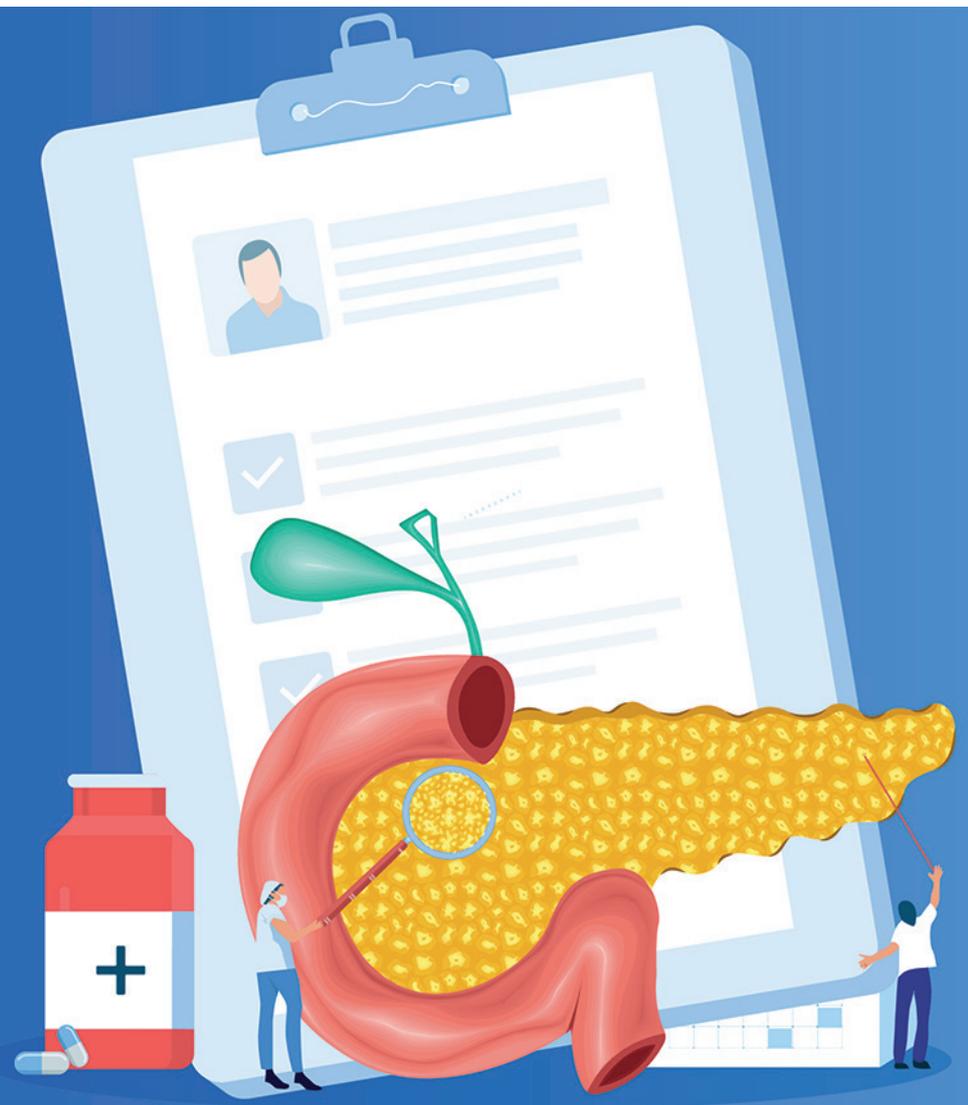



Cintia González Blanco

Endocrinología y Nutrición
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CIBER-BBN
Grupos de Tecnología aplicada a diabetes y Diabetes Digital de la SED



Este tipo de diabetes engloba la diabetes secundaria a enfermedades del páncreas, entre las que se incluyen: pancreatitis aguda, recidivante y crónica (de cualquier causa), fibrosis quística, hemocromatosis, cáncer de páncreas, pancreatectomía (cirugía del páncreas) y la muy rara agenesia pancreática (ausencia de páncreas) que daría lugar a diabetes neonatal. La pancreatitis crónica es la causa más frecuente de diabetes 3c.

Desconocemos la prevalencia real de la diabetes tipo 3c, entre otras razones porque se confunde con la diabetes tipo 2 hasta en un 87 % de los casos. Revisiones recientes muestran una prevalencia del 5% -10% entre las personas diagnosticadas de diabetes en el mundo occidental, siendo la causa principal de la misma la pancreatitis crónica. Se piensa que este tipo de diabetes supone el 9% de la diabetes en las personas hospitalizadas, con una prevalencia mayor que la diabetes tipo 1 de diagnóstico en el adulto, aunque todavía muy inferior a la del tipo 2. Datos de nuestro centro indican que el 54% de los pacientes con enfermedad pancreática presentan diabetes siendo en el 43% diabetes pancreática o tipo 3c.

En la aparición de la diabetes tipo 3c influyen tanto la inflamación pancreática como la fibrosis irreversible de las células de los islotes que progresa hacia la pérdida de las mismas. Este daño afecta no solo a la célula beta productora de insulina sino también a las células productoras de polipéptido pancreático (PP), ya en fases tempranas de la enfermedad. Además, la mala digestión y malabsorción que presentan habitualmente estos pacientes y que alteran la secreción de incretinas (hormonas que se segregan a nivel intestinal en respuesta a la ingesta y que participan en la regulación de la secreción de insulina) hace que el estímulo sobre la liberación de insulina por parte de las pocas células beta que quedan, sea todavía menor. También se observa una disminución de la sensibilidad hepática a la insulina, donde el PP, disminuido en estos pacientes, tiene un papel fundamental. Esta disminución de la sensibilidad (o resistencia a la insulina) se traduce en una falta de supresión de la producción hepática de glucosa y por tanto en un mayor incremento de la hiperglucemia. En las fases más tardías de la enfermedad también se ven afectadas las células alfa lo que se traduce en una disminución de los niveles de glucagón y explica en gran parte los epi- ➤

DIABETES TIPO 3C

¿QUÉ ENGLOBA Y CÓMO TRATARLA?

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyen en su última clasificación de la diabetes, la definición de la diabetes *pancreatogénica* o tipo 3c, es decir aquella derivada de enfermedades pancreáticas; si bien la terminología universal propuesta recientemente para referirse a este tipo de diabetes es “*diabetes del páncreas exocrino*”, es común continuar dirigiéndose a ella como diabetes tipo 3c.



» sodios de hipoglucemia graves reportados en estos pacientes.

Por tanto, nos encontramos con: deficiencia de producción de insulina, resistencia a la insulina con disminución de la sensibilidad hepática a la misma, sobre todo producida por la disminución del PP, alteración del efecto incretina y disminución de los niveles de glucagón. La alteración de las células alfa productoras de glucagón y de las células F productoras de PP, constituyen una de las diferencias fundamentales con la diabetes tipo 1, donde estas células están preservadas.

Para la evaluación diagnóstica inicial se requiere determinación de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c. Sin embargo, para poder hablar de diabetes tipo 3c se han establecido una serie de criterios diagnósticos

1. CRITERIOS MAYORES

- Insuficiencia pancreática exocrina (la parte del páncreas que interviene en la digestión)
- Alteración del aspecto anatómico del páncreas evidenciado por estudios de imagen (endoscopia, ecografía, resonancia o escáner)
- Ausencia de anticuerpos contra de la célula beta (positivos en la diabetes tipo1 / LADA)

2. CRITERIOS MENORES

- Ausencia de secreción de polipéptido pancreático
- Disminución de secreción de insulina
- Niveles bajos de vitaminas liposolubles (A, D, E, K)
- Malabsorción de nutrientes, requiriendo suplementos de enzimas pancreáticas

»

EN LA APARICIÓN DE LA DIABETES TIPO 3C INFLUYEN TANTO LA INFLAMACIÓN PANCREÁTICA COMO LA FIBROSIS IRREVERSIBLE DE LAS CÉLULAS DE LOS ISLOTES

**EN RELACIÓN
A LOS FÁRMACOS
PARA EL
MANEJO DE
LA HIPERGLUCEMIA,
LA METFORMINA
SERÍA EL DE
ELECCIÓN QUE
ADEMÁS PARECE
ACTUAR COMO
FACTOR PROTECTOR
DEL DESARROLLO
DE CÁNCER
DE PÁNCREAS,
MÁS FRECUENTE
EN LA POBLACIÓN
CON PANCREATITIS
CRÓNICA**

» El tratamiento incluye tanto el manejo de la hiperglucemia como de la insuficiencia pancreática exocrina.

Los objetivos del mismo son prevenir/evitar:

- Hipo e hiperglucemias
- Malabsorción
- Empeoramiento de la malnutrición
- Comorbilidades asociadas a la diabetes

Para ello se debe:

- Evitar saltarse ingestas y realizarlas en cantidad pequeña y de manera frecuente, incluyendo carbohidratos complejos y evitando azúcares simples
- Monitorización de los niveles de glucosa (glucemia capilar o sensor continuo de glucosa según el tipo de terapia)
- Asegurar terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas
- Soporte por nutricionista
- Evitar alcohol y tabaco

En relación a los fármacos para el manejo de la hiperglucemia, la metformina sería el de elección (al igual que en la diabetes tipo 2), que además parece actuar como factor protector del desarrollo de cáncer de páncreas, más frecuente en la población con pancreatitis crónica; aunque su principal desventaja es la intolerancia o empeoramiento de la clínica digestiva. Si el control no fuera óptimo con metformina en monoterapia podría valorarse añadir un segundo fármaco, decantándonos por la pioglitazona por su incremento sobre la sensibilidad a la insulina, sin embargo, al aumentar el riesgo de fractura hay que utilizarla con precaución. Las sulfonilureas y las glinidas suelen evitarse por el riesgo de hipoglucemia, así como las terapias basadas en efecto incretina (inhibidores de DPP4 y análogos de GLP-1) por la enfermedad pancreática de base. Como alternativa en un futuro se está estudiando un nuevo fármaco que contenga PP.

En fases más avanzadas con predominio de déficit de secreción de insulina o en caso de intolerancia o contraindicación de los fármacos anteriores o falta de consecución de objetivos de control, la insulina sería el tratamiento de elección. Debido al riesgo de hipoglucemia incrementado en estos pacientes cuando están bajo insulino-terapia intensiva (pauta basal-bolo), debido a la disminución de la secreción de glucagón, en noviembre del 2020 se aprobó la financiación del sistema de monitorización intersti- »



LA DIABETES TIPO 3C SE RELACIONA CON ENFERMEDADES PANCREÁTICAS DE BASE, AGUDAS O CRÓNICAS, COMO LA PANCREATITIS, EL CÁNCER DE PÁNCREAS, LA FIBROSIS QUÍSTICA, LA CIRUGÍA PANCREÁTICA Y LA HEMOCROMATOSIS

- » cial de glucosa Free Style Libre® para este tipo de pacientes.

En resumen, la diabetes tipo 3c se relaciona con enfermedades pancreáticas de base, agudas o crónicas, como la pancreatitis, el cáncer de páncreas, la fibrosis quística, la cirugía pancreática y la hemocromatosis, siendo la pancreatitis crónica la causa más frecuente. La diabetes tipo 3c se diagnostica con frecuencia, de manera errónea como diabetes tipo 2, por lo que es necesario tener en cuenta algunos criterios, más allá de los valores de glucosa y de HbA1c para realizar un diagnóstico correcto. En el manejo global de estos pacientes debemos de tener en cuenta no solo el tratamiento de la hiperglucemia sino también el de la insuficiencia pancreática exocrina y asegurar un adecuado soporte nutricional, todo ello es tan importante como el manejo de la propia diabetes. **D**

BIBLIOGRAFÍA

1. Ewald N, Hardt PD. Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 14;19(42):7276-81. doi: 10.3748/wjg.v19.i42.7276. PMID: 24259958; PMCID: PMC3831209.
2. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, Goodarzi MO, Habtezion A, Korc M, Kudva YC, Pandol SJ, Yadav D, Chari ST; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016 Nov;1(3):226-237. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6. Epub 2016 Oct 12. PMID: 28404095; PMCID: PMC5495015.
3. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr.* 2017 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.127. Epub 2016 Jul 13. PMID: 27406162.
4. Bhattamisra SK, Siang TC, Rong CY, Annan NC, Sean EHY, Xi LW, Lyn OS, Shan LH, Choudhury H, Pandey M, Gorain B. Type-3c Diabetes Mellitus, Diabetes of Exocrine Pancreas - An Update. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(5):382-394. doi: 10.2174/1573399815666190115145702. PMID: 30648511.

