

Editorial

Secreción insulínica, alteración de la tolerancia a la glucosa y deterioro clínico en pacientes con fibrosis quística

R. BARRIO-CASTELLANOS

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad letal autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica: afecta a 1 de cada 2.500 individuos. Es una enfermedad multiorgánica, e implica, entre otros órganos, al páncreas¹.

En la FQ con insuficiencia pancreática exocrina la disfunción pancreática endocrina es frecuente y progresiva. La alteración del metabolismo hidrocarbonado que puede evolucionar hasta diabetes es una complicación prevalente y se asocia a un incremento en la morbimortalidad². La alteración hidrocarbonada suele manifestarse al final de la segunda década de la vida y llega a afectar a hasta el 76% de los pacientes a los 30 años³. El aumento en la expectativa de vida debido a los avances en el tratamiento ha llevado a un incremento en el número de adolescentes y adultos con diabetes relacionada con FQ (DRFQ).

Dos factores son necesarios para la expresión de la diabetes, la edad y la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. Ya que la mayoría de las personas con FQ tiene insuficiencia pancreática exocrina y no todos desarrollan intolerancia a la glucosa se postula la existencia de un segundo factor etiológico que pueda determinar el riesgo individual para desarrollarla.

Es importante el diagnóstico temprano, ya que su desarrollo suele asociarse con un deterioro clínico (disminución de la función pulmonar y empeoramiento del estado nutricional)⁴ y, además, éste puede revertirse con un tratamiento temprano⁵. Para su cribado se aconseja la realización anual de una sobrecarga oral de glucosa a partir de la pubertad^{6,7}.

Aún no se conoce bien la causa de la DRFQ. Algunos autores⁸ proponen que la diabetes no se considere como una complicación sino como una manifestación paralela e independiente de la FQ. Si se considera así,

la búsqueda de su etiología debería dirigirse hacia las mutaciones del gen que codifica la proteína reguladora de la conducción transmembrana de la FQ (CFTR), que es el gen alterado en esta enfermedad. Hay que señalar que el islote pancreático es el tejido que expresa los valores más elevados de CFTR, incluso mayores que los del páncreas global⁹.

En la DRFQ están implicados, en grado variable, el déficit en la producción de insulina y la resistencia a la insulina. En su expresividad clínica intervienen, entre otros factores, la malnutrición, las infecciones agudas y crónicas, el déficit de glucagón, el tratamiento esteroideo, el incremento del gasto energético, la malabsorción, la alteración de la función hepática y la pubertad.

Existen pocas dudas de que en la DRFQ existe, de manera predominante, una alteración de la célula β que lleva a la insulinopenia, posiblemente secundaria a la fibrosis que conduce a la atrofia acinar junto con una infiltración progresiva por células grasas. Sin embargo, el examen histológico del páncreas en la autopsia de estos pacientes, además de demostrar una disminución de la masa de células β , evidencia un aumento o un mantenimiento de las células α productoras de glucagón y de las células δ productoras de somatostatina, lo que no puede explicarse por la fibrosis. Se ha encontrado una disminución en el número de células β tanto en los pacientes con FQ con diabetes como en aquellos sin ella, pero cuando existe diabetes hay una mayor variabilidad en el tamaño de los islotes comparado con el páncreas de los sujetos con FQ sin diabetes y en los controles. Estudios recientes han identificado también la presencia de sustancia amiloide en los islotes de los pacientes con diabetes semejante al que se encuentra en la diabetes tipo 2, aunque su implicación patogénica no está clara. Mutaciones en el CFTR que alteran el pH intracelular pueden predisponer a la agregación intracelular de sustancia amiloide en los islotes¹⁰.

La alteración pancreática es progresiva y el déficit de insulina no se hace evidente hasta que ha disminuido de manera importante su producción¹¹. La secre-

Correspondencia: Dra. R. Barrio-Castellanos.
Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 14-7-2005; aceptado para su publicación el 1-9-2005.

ción basal de insulina está inicialmente preservada con una disminución de su respuesta ante estímulos, con ausencia de la primera fase de la secreción de insulina en la mayoría de los individuos con FQ. El pico de respuesta está retrasado tanto ante la sobrecarga oral como intravenosa de glucosa incluso mientras se mantiene la normalidad del metabolismo hidrocarbonado⁵. Cuando la secreción de insulina va declinando aparece la hiperglucemia posprandial y posteriormente la hiperglucemia en ayunas. El incremento rápido de glucosa posprandial se acompaña de una respuesta de insulina retrasada y prolongada que puede ser causante de que el paciente pueda presentar síntomas tanto de hipo como de hiperglucemia.

También existe una disminución de la secreción de glucagón y de polipéptido pancreático y, dado que el glucagón eleva los valores de glucosa en sangre, la respuesta reducida de éste puede explicar por qué en presencia de una acusada insulinopenia los pacientes con FQ pueden no ser diabéticos.

Todavía no está totalmente clarificada la contribución de la resistencia a la insulina en la alteración hidrocarbonada de la FQ. Es posible que la insulinopenia siga a un período de requerimientos incrementados de insulina o que ambas circunstancias se asocien en el tiempo en el mismo paciente.

Todos los estudios han evidenciado un incremento de la resistencia a la insulina en los pacientes con diabetes, pero sólo algunos han encontrado esta resistencia en los pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa o con normalidad de metabolismo hidrocarbonado. Moran et al¹², en estudios mediante la técnica del pinzamiento euglicémico-hiperinsulinémico, han observado una sensibilidad normal a la insulina, tanto periférica como hepática, en los sujetos con FQ con tolerancia normal a la glucosa, pero reducida en aquellos con una tolerancia alterada. Otros autores, como Hardin et al¹³, encontraron un incremento de la resistencia a la insulina en todos los individuos con FQ, fuera cual fuese el estado del metabolismo hidrocarbonado.

Las enfermedades asociadas a la inflamación, como ocurre en la FQ, se acompañan de resistencia a la insulina, que puede ser mediada por citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF) α , e interleucina (IL) 1, 6 y 8. Recientemente, la resistencia a la insulina presente en los pacientes con FQ se ha asociado con una elevación de los ácidos grasos libres, un incremento del TNF- α y con una alteración del transportador de glucosa GLUT 4 en el músculo esquelético¹⁴. Aún no se conoce el papel que pueden desempeñar la adiponectina, el receptor del proliferador activado de peroxisomas gamma (PPAR- γ) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en la resistencia a la insulina en esta enfermedad.

En general, el declinar progresivo en la función de la célula β parece preceder a la alteración hidrocarbonada en la FQ. Inicialmente la sensibilidad periférica a la in-

ulina en algunos pacientes se incrementa, pero con el deterioro de la tolerancia a la glucosa se hace evidente la resistencia, exacerbada por la hiperglucemia, las infecciones intercurrentes y el tratamiento esteroideo. Los diferentes resultados pueden deberse al distinto grado de inflamación aguda y crónica que presenten y a las distintas técnicas de estudio empleadas¹⁵.

El comienzo de la DRFQ se asocia a fallo nutricional, retraso de crecimiento y empeoramiento de la función pulmonar¹⁶. Se ha demostrado un efecto adverso de la diabetes sobre la homeostasis proteínica, lo que lleva a una pérdida de masa magra¹⁷; también se ha descrito una supresión defectuosa de la lipólisis inducida por la insulina en pacientes con FQ estable pero con alteración hidrocarbonada, hecho que puede tener un impacto negativo en la salud y el estado nutricional de estos pacientes¹⁸. El tratamiento con insulina revierte todos estos cambios^{5,19}. Todavía no se han establecido los beneficios de la intervención terapéutica en los estadios prediabéticos. Estas alteraciones pueden observarse de 2 a 4 años antes del diagnóstico de la diabetes¹³. Hay evidencia de que la presencia de diabetes conlleva un incremento en la mortalidad²⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of disease: cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1992-2001.
2. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of Cystic Fibrosis-related Diabetes. *J Pediatr*. 2005;146:681-7.
3. Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a ten year prospective study. *Diabetologia*. 2000;43:107A.
4. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with Cystic Fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:891-5.
5. Tofé S, Moreno JC, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in Cystic Fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:1-8.
6. Barrio R, García E, Gómez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz MT. Conferencia de consenso: despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con Fibrosis Quística. *An Esp Pediatr*. 2002;53:573-9.
7. Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in Cystic Fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25:715-7.
8. Lombardi F, Raia V, Spagnuolo MI, Nuges R, Valerio G, Ciccarelli G, et al. Diabetes in an infant with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2004;5:199-201.
9. Polychronakos C. Early onset diabetes mellitus. Tip or iceberg? *Pediatric Diabetes*. 2004;5:171-3.
10. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of Cystic Fibrosis-related Diabetes. *J Cystic Fibrosis*. 2004;3:209-22.
11. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T, et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2003;149:53-9.

12. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1994;43:1020-6.
13. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 1997;130:948-56.
14. Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:E1022-8.
15. Mackie ADR, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetic Medicine*. 2003;20:425-36.
16. Sims EJ, Green MW, Metha A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1581-7.
17. Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:421-6.
18. Moran A, Basu R, Mill C, Jensen MD. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult Cystic Fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. 2004;53:1467-72.
19. 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;82:430-1.
20. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1998;112:373-7.