



MESA 5

Insuficiencia pancreática endocrina

R. Barrio Castellanos

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades genéticas más frecuentes y está presente en 1 de cada 2.500 recién nacidos vivos. Se caracteriza por la disfunción de las glándulas exocrinas, afectando a diferentes órganos, entre otros: pulmón, las glándulas sudoríparas y el páncreas¹.

El páncreas tiene 2 funciones fundamentales: una, endocrina, que produce hormonas, como son la insulina y el glucagón, y otra, exocrina, caracterizada por la producción de distintas enzimas necesarias para la absorción adecuada de alimentos.

La afectación del páncreas endocrino en la FQ es frecuente y se asocia a un incremento en la morbi-mortalidad^{2,3}. Con la evolución se produce una disminución en la secreción de insulina que lleva a una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (HC) que puede evolucionar hasta diabetes. En general, esta alteración es un suceso tardío de la enfermedad y se suele desarrollar hacia al final de la segunda década de la vida⁴. 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). La diabetes relacionada con FQ (DRFQ) ocurre en los pacientes con mutaciones severas, sobre todo en los portadores de la mutación $\Delta F508$, que en general, asocian insuficiencia pancreática exocrina. Su presencia se relaciona con una disminución de las expectativas de vida, empeoramiento de la función pulmonar y reducción de peso. Todo ello puede mejorar con un adecuado tratamiento insulínico.

Las alteraciones hidrocarbonadas en FQ son diagnosticadas con mayor frecuencia desde que se hace un despistaje anual con sobrecarga oral de glucosa (SOG). Según los estudios en Minnesota (USA) y Dinamarca la padecen: 9% de los pacientes de 5 a 9 años; 16% de 10 a 20 años; 35% de 20 a 30 años y 50% si más de 30 años.

Aún no se conoce bien la causa de la DRFQ. Algunos autores⁵ proponen que la diabetes no sea considerada como una complicación si no como una manifestación pa-

ralela 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 niveles más altos de CFTR, incluso mayores que los del páncreas global⁶. Existen pocas dudas de que en la DRFQ existe, de manera predominante, una alteración de la célula β que lleva a insulinopenia, posiblemente secundaria a la fibrosis que conduce a 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 ser explicado por la fibrosis. Se ha encontrado una disminución en el número de células β tanto en los pacientes FQ con diabetes como sin ella, pero cuando existe diabetes hay una mayor variabilidad en el tamaño de los islotes comparado con el páncreas de los sujetos FQ sin diabetes y en los controles. Estudios recientes han identificado también la presencia de sustancia amiloide en los islotes de los pacientes FQ 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 islotes⁷.

La alteración pancreática es progresiva y el déficit de insulina no se hace evidente hasta que ha disminuido de manera importante su producción⁸. Con el tiempo esta respuesta va empeorando. Se asocia también una disminución en la respuesta del glucagón. La secreción 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 SOG como intravenosa, incluso mientras se mantiene la normalidad del metabolismo hidrocarbonado¹⁴. Cuando la secreción de insulina va declinando aparece la hiperglucemia posprandial y posteriormente la hiperglucemia en ayunas. El incremento rápido de glucosa postprandial 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.

Todavía no está totalmente clarificada la contribución de la resistencia a la insulina (IR) en la alteración hidrocarbonada en la FQ.

Las patologías asociadas a inflamación, como ocurre en la FQ, se acompañan de IR que puede ser mediada por citoquinas como el TNF- α , IL-1, IL-6 y IL-8. Recientemente, la IR presente en los pacientes con FQ se ha asociado con una elevación de los ácidos grasos libres, con un incremento del TNF- α y con una alteración del transportador de glucosa GLUT 4 en el músculo esquelético⁹. Aún no se conoce el papel que pueden jugar la adiponectina, el PPAR-gamma y la IGF1 en la IR de esta patología.

El comienzo de la DRFQ se asocia a fallo nutricional, retraso de crecimiento y empeoramiento de la función pulmonar^{10,11}. El tratamiento con insulina revierte todos estos cambios^{12,14}. Todavía no se ha establecido los beneficios de la intervención terapéutica en los estadios pre-diabéticos. Estas alteraciones pueden ser observadas de 2 a 4 años antes del diagnóstico de la diabetes.

Son muy pocos los pacientes diagnosticados de diabetes por los síntomas. Es importante el diagnóstico precoz ya que su desarrollo suele asociarse con un deterioro clínico (disminución de la función pulmonar y empeoramiento del estado nutricional)¹³ y además, este puede ser revertido con un tratamiento precoz¹⁴. Para su despistaje se aconseja la realización anual de una SOG a partir de la pubertad^{15,16} para definir las categorías de alteración de la tolerancia a la glucosa. La DRFQ puede ser intermitente y muchos pacientes sólo precisan insulina durante los períodos de enfermedad aguda o administración de corticosteroides.

La insulina es el tratamiento de elección en FQ. Algún autor ha enfatizado en uso de algún antidiabético oral como las sulfonilureas o la repaglinida, en algún grupo de pacientes, en fases iniciales. En USA restringen más el uso de la insulina a los casos con hiperglucemia en ayunas; en Europa este uso es más liberal.

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. 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.
4. Lang S, Thorsteinnsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in Cystic Fibrosis: a ten year prospective study. *Diabetologia.* 2000;43:107A.
5. Lombardi F, Raia V, Spagnuolo MI, Nugnes R, Valerio G, Ciccarelli G, et al. Diabetes in an infant with Cystic Fibrosis. *Pediatr Diabetes.* 2004;5:199-201.
6. Polychronakos C. Early onset diabetes mellitus. Tip or iceberg? *Pediatric Diabetes.* 2004;5:171-3.
7. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of Cystic Fibrosis-related Diabetes. *J Cystic Fibrosis.* 2004;3:209-22.
8. 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.
9. Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in Cystic Fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E1022-8.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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 Ped.* 2002;53:573-9.
16. 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.