

ACTUALIZACIÓN EN FIBROSIS QUÍSTICA DIABETES RELACIONADA A FIBROSIS QUÍSTICA EN LA ERA DE LOS MODULADORES DEL REGULADOR DE TRANSMEMBRANA DE FIBROSIS QUÍSTICA (CFTR)

UPDATE ON CYSTIC FIBROSIS / CYSTIC FIBROSIS RELATED DIABETE IN THE ERA OF TRANSMEMBRANE REGULATOR IN CYSTIC FIBROSIS (CFTR)

Dr. Oscar Fielbaum C.

Pediatra especialista en enfermedades respiratorias.

Centro de Fibrosis Quística.

Clínica las Condes, Santiago, Chile.

La diabetes relacionada a fibrosis quística (FQ) (DRFQ) es una forma distinta de diabetes mellitus y una importante complicación de la fibrosis quística (FQ). Su desarrollo está asociado a empeoramiento de la función pulmonar, del estado nutricional y al aumento de infecciones respiratorias bacterianas y fúngicas. Es diferente de los tipos 1 y 2 de diabetes mellitus, pero comparte elementos de ambos. La causa primaria es la deficiencia relativa de insulina relacionada con la destrucción de los islotes pancreáticos, pero la resistencia a la insulina juega también un rol, especialmente en asociación con exacerbaciones agudas o con la progresión crónica de la enfermedad pulmonar.

El efecto de los moduladores del regulador de transmembrana de fibrosis quística (CFTR) sin duda ha sido beneficioso para los pacientes con FQ en los que está indicado, pero todos los estudios tienen como objetivo primario la evaluación de los efectos pulmonares y hay poca información respecto a las complicaciones no pulmonares. La siguiente revisión se enfoca en los efectos de los moduladores del CFTR en pacientes con tolerancia normal a la glucosa (TGN), tolerancia a la glucosa alterada (TGA) y aquellos con franca DRFQ (1).

DRFQ, EL FINAL DE UN CAMINO

La prevalencia de DRFQ aumenta exponencialmente con la edad. Los mejores datos provienen del centro de FQ de Minnesota, donde se realiza estudio anual del test de tolerancia oral a la glucosa (TTGO) desde los 6 años de edad desde 1990. La prevalencia es de 2% en menores de 10 años, 10% en pacientes de 11 a 17 años, 40% en aquellos de 18 a 29 años, y de 45 a 50% en los mayores de 30 años (2).

El diagnóstico de DRFQ y de los estadios pre diabéticos de la FQ se realiza con el TTGO de 2 horas, usando una carga de 1,75 g/kg de glucosa (máximo 75 g). La glicemia se mide en

RESUMEN

Las disglucemias, objetivadas en el test de tolerancia a la glucosa de 2 horas y en el monitoreo continuo de glicemia, son el factor de riesgo principal para el desarrollo de la diabetes relacionada a fibrosis quística (FQ) (DRFQ), la que constituiría la etapa final de un continuo de alteraciones del metabolismo de la glucosa en los pacientes con FQ. Estas disglucemias se deben tanto al daño directo de las células de los islotes pancreáticos productores de insulina, como al aumento de la resistencia a la insulina asociada al estado inflamatorio sistémico de la FQ. El uso cada vez más precoz de los moduladores del CFTR debiera contribuir a evitar el desarrollo de DRFQ y sus complicaciones. La siguiente revisión se enfoca en los efectos de los moduladores del CFTR en la tolerancia a la glucosa en pacientes con FQ.

Palabras claves: test de tolerancia a la glucosa, regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística, fibrosis quística, insulina, diabetes mellitus.

ABSTRACT

Dysglycemia, observed in the 2-hour glucose tolerance test and in the continuous monitoring of glycemia, are the main risk factor for the development of diabetes related to cystic fibrosis (CF), which constitutes the final stage of a continuum of impaired glucose metabolism in people with CF. These dysglycemias are due both to direct damage to insulin-producing pancreatic islet cells, and to increased insulin resistance associated with the systemic inflammatory state of CF. The increasingly early use of CFTR modulators should help prevent the development of DRFQ and its complications. The following review focuses on the effects of regulator de transmembrana de fibrosis quística (CFTR) modulators on glucose tolerance in people with CF.

Keywords: glucose tolerance test, Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator, Cystic Fibrosis, insulin, Diabetes Mellitus

Tabla 1. Categoría de alteraciones del test de tolerancia a la glucosa (TTGO) de 2 horas en FQ.

Categoría	Glicemia en ayunas	Glicemia a las 2 horas
Normal	<100 mg/dl	<140 mg/dl
Glicemia en ayunas alterada (GAA)	100 - 125 mg mg/dl	<140 mg/dl
Indeterminado (INDET)	<100 mg/dl	<140 mg/dl pero >200 mg/dl a la h
Alterado (TGA)	<100 mg/dl	140 a 200 mg/dl
DRFQ sin hiperglicemia en ayunas	<126 mg/dl	>200 mg/dl
DRFQ con hiperglicemia en ayunas	>126 mg/dl	>200 mg/dl (TTGO no necesario)

TGN: tolerancia normal a la glucosa, GGA: glicemia en ayunas alterada, INDET: indeterminado, TGA: tolerancia a la glucosa alterada, DRFQ: diabetes relacionada a fibrosis quística, TTGO: test de tolerancia oral a la glucosa.

Autor para correspondencia:

Dr. Oscar Fielbaum C.
usherfielbaum@gmail.com

ayunas, y a las 1 y 2 horas después de la carga de glucosa.

DRFQ representa el fin de un espectro de anomalías de la tolerancia a la glucosa, que se interpretan según el resultado del TTGO de 2 horas como se muestra en la **tabla 1**.

Las 3 categorías tolerancia a la glucosa alterada (TGA), test de tolerancia a la glucosa indeterminado (INDET y la glicemia en ayunas alterada (GAA), son factores de riesgo importantes para la progresión a DRFQ. En un estudio, pacientes con INDET tenían 10 veces más probabilidades de desarrollar DRFQ, comparados con los que tenían TGN. DRFQ con hiperglicemia en ayunas representa un estado más avanzado de la enfermedad, y asociado con complicaciones microvasculares. DRFQ presenta las complicaciones microvasculares clásicas de la diabetes mellitus, como la retinopatía y la nefropatía, pero no se han encontrado complicaciones cerebrales ni miocárdicas. Tampoco se ha descrito cetoacidosis diabética como complicación de la DRFQ. En consecuencia, DRFQ comparte algunas similitudes con la diabetes mellitus tipo 1 y 2, pero es una forma distinta y única de diabetes.

Estudios recientes usando monitoreo continuo de glicemia (MCG) han remarcado la importancia de estas disglucemias en niños con FQ, las que se han relacionado con mayor inflamación pulmonar, infección precoz por *Pseudomonas aeruginosa* y con declinación de la función pulmonar a temprana edad.

Previo al desarrollo de DRFQ, los pacientes pasan por una serie de estados de disglucemia, empezando por breves hiperglicemias postprandiales detectadas por MCG, hasta desarrollar hiperglicemia en ayunas, el estado final de la DRFQ. Sin embargo, esta evolución no es lineal, pasando frecuentemente de disglucemia a normalidad, antes de desarrollar DRFQ después de muchos años.

Al igual que la insuficiencia pancreática exocrina, las disglucemias comienzan precozmente en la vida del paciente con FQ, evidenciada por TGA en los primeros años de vida, y tan precoz como al año de edad usando MCG.

CFTR Y CONTROL GLICÉMICO

Dado que DRFQ es una de las más frecuentes manifestaciones extrapulmonares de la FQ, es razonable plantear la hipótesis que el CFTR debe estar expresado en las células beta de los islotes pancreáticos, productores de Insulina.

En modelos animales, bloqueando el CFTR, se ha visto que esto impacta en el tamaño de los islotes de células beta, pero no así en la tolerancia a la glucosa o en la secreción de

insulina. En cambio, se sabe que la inflamación sistémica se asocia a aumento de la resistencia a la insulina. La función de las células beta es alterada por citocinas inflamatorias específicas, asociadas a la respuesta inmune. En consecuencia, el posible impacto del medio inflamatorio del páncreas puede contribuir a la falla de secreción de Insulina, más que a un efecto directo de la falla del CFTR por sí solo (3,4).

El mecanismo fisiopatológico de la TGA es el aumento de la resistencia a la insulina, el de la GAA es la secreción precoz insuficiente de la misma.

MODULADORES Y DISGLICEMIA

IVACAFTOR: estudios realizados en mutaciones de apertura, tanto G551D como S549R, muestran efectos positivos de Ivacaftor, como mejoría del área bajo la curva de Insulina y normalización del TTGO en todos los casos de disglucemia, pero no en aquellos con DRFQ. El efecto se observa desde el mes de terapia con Ivacaftor, y se sostiene al año de su uso. En un caso de 2 gemelos con la mutación S549R, uno con DRFQ y el otro con TGA, se demostró resolución de ambas condiciones a las 16 semanas de terapia. Es muy probable que el efecto de los moduladores, ya sea por efecto directo o indirecto sobre el metabolismo de la glucosa, dependa fuertemente del momento en el tiempo de su indicación (5, 6, 7).

LUMACAFTOR/IVACAFTOR: la evidencia hasta el momento es contradictoria. Hay varios estudios que no muestran cambios en la secreción de Insulina ni en los TTGO, y otros en los que el 50% de los TGA se normalizan (8, 9).

ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR: hasta el momento, no hay evidencia del impacto de la terapia dual con Teza/Ivacaftor y pocos datos con la triterapia, pero en general la tendencia es mostrar mejoría en alrededor del 50% de los TGA pero ninguna respuesta significativa en los DRFQ. El mecanismo por el cual se obtiene la mejoría de la disglucemia permanece incierto, siendo lo más probable multifactorial, tanto un efecto a nivel de los islotes pancreáticos, como en la resistencia a la insulina al mejorar la inflamación sistémica (9, 10).

MODULADORES Y DRFQ

IVACAFTOR: Análisis observacional de los datos de registro de FQ de U.S.A. y U.K., muestran una menor prevalencia y menor riesgo relativo de DRFQ en tratados con Ivacaftor en relación a los no tratados con la misma severidad genotípica. En un seguimiento prospectivo de 5 años con Ivacaftor también se demuestra una menor prevalencia de DRFQ en relación a los no

tratados (11, 12).

LUMACAFTOR/IVACAFTOR: algunos estudios en homocigotos F508 con DRFQ aún sin inicio de terapia con Insulina, muestran que la mitad de los casos salen de los criterios diagnósticos de DRFQ, con normalización del TTGO en el 50% de ellos. Sin embargo, el estudio PROSPECT en 39 niños y adultos con diagnóstico de FQ no muestra mejoría alguna en ningún parámetro. La discrepancia entre estos estudios probablemente esté relacionada con el tiempo de evolución de los casos, teniendo mejor respuesta a menor tiempo de DRFQ (13, 14).

TEZACAFTOR/IVACAFTOR: hay muy poca información, un estudio retrospectivo de 4 casos de DRFQ no mostró cambios en el control glicémico ni en los requerimientos de insulina (15).

ELEXACAFTOR/TEZACAFTOR/IVACAFTOR: hay pocos estudios del efecto de la triterapia en DRFQ, los que muestran cierta mejoría en parámetros como en el promedio de glicemia diaria medida con MCG y disminución de la hemoglobina glicosilada, pero no hay mejoría significativa en la dosis diaria de Insulina (16, 10). Se necesitan más estudios de gran escala para saber si hay beneficio en el desarrollo de DRFQ o en la progresión de disglucemia a DRFQ en respuesta a la triterapia.

DIRECCIONES FUTURAS

En los ensayos clínicos en curso, los pacientes con FQ están iniciando la terapia moduladora a edades más tempranas y permanece aún incierto si esto podría impactar en la trayectoria futura del desarrollo de complicaciones de la FQ. Un reciente reporte de caso demostró la eficacia de la triterapia iniciada in útero para tratar un íleo meconial diagnosticado antes del nacimiento (17). Otro demostró la eficacia de la triterapia indicada en una embarazada, resultando en test de función pancreática normal y screening neonatal negativo en el recién nacido con FQ diagnosticado con estudio genético del CFTR (18).

Lo anterior permitiría inferir que el uso precoz y continuo de moduladores del CFTR podría prevenir complicaciones de la FQ como las disglucemias y el desarrollo de DRFQ.

Estudios futuros debieran enfocarse en la ventana óptima para intervenir con moduladores del CFTR, para impedir el desarrollo de DRFQ y la dependencia a la insulina.

CONCLUSIONES

El uso cada vez más precoz de los moduladores del CFTR parecen contribuir a evitar el

desarrollo de disglucemias y DRFQ. El uso precoz y continuo de moduladores del CFTR podría prevenir estas complicaciones, aunque faltan más estudios enfocados en el momento óptimo de intervención en estos pacientes.

El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Prentice B, Nicholson M, Lam GY. Cystic Fibrosis Related Diabetes in the Era of Modulators: A Scoping Review. *Paediatric Respiratory Reviews* 2022;22: 526-542 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2022.11.005>.
2. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic Fibrosis related Diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes care* 2009;32:1626-31.
3. Norris A.W, Larson K, Merjaneh L, Sanda S, Yi Y, Sun X. et al. Survival in a bad neighborhood: pancreatic islets in Cystic Fibrosis. *J Endocrinol* JOE-18-0468.R1 (2019) doi:10.1530/JOE-18-0468.
4. Khan D, Kelsey R, Maheshwari R, Stone V, Hasib A, Manderson F. et al. Short term CFTR inhibition reduces islet area in C57BL/6 mice. *Sci Rep* 2019 (9): 11244-54.
5. Bellin M.D, Laguna T, Leschyshyn J, Regelman W, Dunitz J, Moran A. Insulin secretion improves in cystic fibrosis following Ivacaftor correction of CFTR: a small pilot study. *Pediatr Diabetes* 2013;14: 417-421.
6. Tsabari R, Elyashar H, Cohen-Cymerknoh M, Breuer O, Armoni S, Livnat G, et al. CFTR potentiator therapy ameliorates impaired insulin secretion in CF patients with a gating mutation. *J Cyst Fibrosis* 2016;15: e25-27.
7. Dagan A, Cohen-Cymerknoh M, Steinberg M, Levine H, Vilozni D, Betzalel Y, et al. Ivacaftor for the p.Ser549Arg (S549R) gating mutation. The Israeli experience. *Respir Med* 2017;131:225-228.
8. Thomassen J.C, Mueller M.I, Alcazar M.A, Rietschel E, Van Koningsbruggen-Rietschel S. Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on glucose metabolism and Insulin secretion in Phe-508del homozygous Cystic Fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2018;17:271-275.
9. Korten J, Kieninger E, Krueger L, Bullo M, Flük C, Latzin P, et al. Short term effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor combination on Glucose tolerance in young people with Cystic Fibrosis. An observational pilot study. *Front Pediatr* 2022; 10: 852551.
10. Petersen M.C, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of Elexacaftor/Texacaftor/Ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adult Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21: 265-271.
11. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK Cystic Fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with Ivacaftor. *Thorax* 2018;73: 731-740.
12. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with Cystic Fibrosis treated with Ivacaftor. Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros* 2020;19: 68-79.
13. Missgault B, Chatron E, Reynaud Q, Touzet S, Abely M, Melly M, et al. Effect of one year Lumacaftor/Ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in Cystic Fibrosis patients *J Cyst Fibros* 2020;19: 712-716.
14. Moheet A, Beisang D, Zhang L, Sagel S, Van Dalen S, Heltshe S, et al. Lumacaftor/Ivacaftor therapy fails to increase Insulin secretion in F508del/F508del Cystic Fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2021;20: 333-338.
15. Gaines H, Jones K, Lim J, Medhi N, Chen S, Scofield S. Effect of CFTR modulator therapy on Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Complications* 2021;35:107845.
16. Scully K, Marchetti P, Sawicki G, Uluer A, Cernadas M, Cagnina R, et al. The effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on glycemia in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022;21: 258-263.
17. Szenpetery S, Foil K, Hendrix S, Gray S, Mingora C, Head B, et al. A case report of CFTR modulator administration via carrier mother to treat meconium ileus in a F508del homozygous fetus. *J Cyst Fibros* 2022;21:721-724.
18. Fortner C. N., Seguin J.M., Kay D.M. Normal pancreatic function and false negative CF newborn screen in a child born to a mother taking CFTR modulator therapy during pregnancy. *J Cyst Fibros* 2021;20: 835-836.