

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Manejo de la diabetes relacionada con la fibrosis quística en niños y adolescentes

Ode KL¹ | Ballman M² | Battezzati A³ | Brennan A⁴ | Chan CL⁵ |
Hameed S⁶ | Ismail H⁷ | Kelly A^{8,9} | Moran AM¹⁰ |
Rabasa-Lhoret, R¹¹ | Saxby NA,¹² | Craig ME^{13,14}

¹University of Iowa Stead Family Children's Hospital, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

²University Medicine Rostock, Rostock, Mecklenburg-Vorpommern, Germany

³International Center for the Assessment of Nutritional Status, DeFENS, University of Milan, Milan Italy

⁴Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

⁵University of Colorado Anschutz Medical Campus, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA

⁶Sydney Children's Hospital, Randwick and Royal North Shore Hospital, St. Leonards, New South Wales, Australia; University of New South Wales and University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

⁷Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

⁸Department of Pediatrics, The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

⁹Division of Endocrinology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

¹⁰Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

¹¹Montreal Clinical Research institute, Montreal, Qc, Canada

¹²Women's and Children's Services, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, Australia

¹³The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

¹⁴School of Women's and Children's Health, University of NSW, Sydney, New South Wales, Australia

Autora correspondiente: Katie Larson Ode, MD, Professor, Pediatric Endocrinology & Diabetes, University of Iowa Stead Family Children's Hospital, 200 Hawkins Dr, BT 2022, Iowa City, Iowa 52242 USA, katie-larsonode@uiowa.edu

Palabras clave: Diabetes relacionada con la fibrosis quística, niños, adolescentes, tratamiento HEMT, modulador del CFTR

1. ¿QUÉ HAY DE NUEVO O DIFERENTE?

- Para algunas personas con fibrosis quística (FQ) ha empezado una nueva era que puede cambiarles la vida; no obstante, para otros, las desigualdades existentes no han hecho otra cosa que aumentar. La vida de las personas con FQ (PcFQ) ha cambiado profundamente ante la llegada del sumamente eficaz tratamiento HEMT (tratamiento con moduladores altamente eficaces) del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) (terapia combinada de elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, o ivacaftor solo en mutaciones específicas del gen CFTR), pequeños compuestos moleculares que corrigen directamente el defecto básico del canal del CFTR y restituyen la función de dicho canal.
- Las tecnologías emergentes para el manejo de la diabetes que incluyen bombas de insulina avanzadas y vigilancia constante de la glucosa (VCG) han mejorado notablemente desde las pautas ISPAD de 2018 y mejorarán la atención de las personas con diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ).
- Las pautas se han actualizado para recomendar la bomba de insulina y el tratamiento de VCG para la DRFQ, según sea adecuado, y abordar lo que se sabe respecto al efecto del HEMT sobre la DRFQ.
- Las secciones de evaluación y tratamiento se han revisado y ampliado, y se agregaron nuevas secciones sobre la hipoglucemia y la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS).
- Lamentablemente, estos medicamentos y tecnologías que cambian la vida y los paradigmas, a la vez que salvan muchas vidas, están empeorando radicalmente las diferencias que ya afectan a las PcFQ. Es probable que las desigualdades lleguen a ser una característica definitoria de la atención de las PcFQ y la DRFC en el futuro, debido al HEMT (que cuesta alrededor de USD 200 000 por año) y a las bombas de insulina y la tecnología de

VCG de avanzada. Las personas de ascendencia no proveniente de Europa del norte tienen más probabilidades de pertenecer a grupos que no responden al HEMT y menos probabilidades de tener acceso a tecnología avanzada para la diabetes, incluso cuando los ingresos sean iguales, y esto crea una doble desigualdad que empeora.

2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

2.1 Antecedentes/fisiopatología

- La DRFQ es la comorbilidad no pulmonar más común en la FQ y aumenta la mortalidad. **B**
- La fisiopatología de la DRFQ es única y compleja, pero está impulsada principalmente por la insuficiencia insulínica y es diferente a la diabetes tipo 1 (DT1) y a la diabetes tipo 2 (DT2). **A**
- La causa de la insuficiencia insulínica en la FQ se debe a varios factores y no se entiende del todo, pero el daño y la disfunción pancreática exocrina, la inflamación, la susceptibilidad genética y el estado nutricional son todos elementos que contribuyen al mal funcionamiento de las células beta. **B**
- La DRFQ suele ser clínicamente silenciosa, y el deterioro clínico puede ocurrir antes del diagnóstico de diabetes. **C**
- Pocas personas con FQ tienen una tolerancia normal a la glucosa (TNG) e incluso cuando los niveles de glucemia (NG) en ayunas y a las 2 horas son normales en una prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG), con frecuencia se puede detectar mediante VCG la hiperglucemia posprandial intermitente variable. **B**
- La DRFQ temprana suele ser asintomática y se caracteriza por NG en ayunas normales. Los NG pueden variar con el tiempo, dependiendo del estado de salud subyacente y del tratamiento médico, pero por lo general empeoran con la edad. **B**
- El HEMT no cura inmediatamente la DRFQ establecida; no obstante, todavía se necesitan más datos para determinar sus efectos a largo plazo. **C**

2.2 Hipoglucemia

- La hipoglucemia es común en la FQ y puede suceder incluso sin que haya DRFQ o insulino terapia. **B**
- La hipoglucemia posterior a una TTOG es común. **B**
- Se recomienda verificar la presencia de hipoglucemia en las PcfQ y que coman después de una TTOG. **E**

2.3 Diagnóstico

- El diagnóstico de DRFQ se hace utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, ADA) durante un período de salud estable inicial. **E**
 - NG a las 2 horas en TTOG ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl)
 - NG en ayunas ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl)
 - El NG en ayunas ≤ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) no descarta la diabetes en casos de FQ
 - HbA1C ≥ 48 mmol/mol (6.5%)
 - La HbA1C < 48 mmol/mol (6.5%) no descarta la diabetes en casos de FQ

- NG aleatoria ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) con síntomas clásicos de diabetes

- La aparición de la DRFQ se define como la primera vez en la que una persona con FQ reúne los criterios de DRFQ, aunque la tolerancia a la glucosa mejore posteriormente. **E**
- El diagnóstico de diabetes se puede hacer en un cuadro de enfermedad aguda (tratamiento con antibióticos intravenosos o glucocorticoides sistémicos) si el NG en ayunas es ≥ 7 mmol/l (126 mg/dl) o si el NG posprandial a las 2 horas es ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) y persiste durante más de 48 horas. **E**
- Se puede diagnosticar diabetes a una persona basándose en instancias de alimentación enteral durante toda una noche cuando las lecturas del NG a mitad de la comida o después de comer son de ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) en dos días diferentes. **E**

2.4 Evaluación de detección

- La HbA1c no es una prueba de evaluación recomendada para la DRFQ porque tiene una sensibilidad baja. **C**
- La evaluación para detectar DRFQ debe llevarse a cabo utilizando la TTOG de 75 g en 2 horas (1.75 g/kg). **B**
- La TTOG anual debe empezar por lo menos cuando el paciente tiene 10 años. **B**
- En la TTOG, los NG se deben medir como mínimo en ayunas y a las 2 horas. **B**
- Hay que tener en cuenta utilizar la medición del NG a 1 hora en la TTOG, pero todavía no hay evidencia suficiente para recomendar su uso en este momento. **C**
- Las PcfQ con suficiencia pancreática tienen menos riesgo de tener DRFQ que aquellas que tienen insuficiencia pancreática, pero de todos modos tienen más riesgo que la población general; quienes tienen TNG pueden hacerse una TTOG cada 3 a 5 años si el equipo de atención lo considerase adecuado. **B**
- No hay evidencia adecuada que recomiende otras formas de evaluación en este momento. **E**
- No se recomienda la medición del NG en ayunas para la DRFQ debido a su baja sensibilidad. **B**
- Se recomienda la evaluación de diabetes gestacional entre las 12 y las 16 semanas y entre las 24 y 28 semanas de gestación en las mujeres embarazadas sin DRFQ conocida, utilizando una TTOG a las 2 horas de 75 g, con mediciones del NG en el momento de la extracción, a la hora y a las 2 horas. **E**
- Se recomiendan las evaluaciones de DRFQ después del embarazo, utilizando una TTOG en ayunas a las 2 horas de 75 g de 6 a 12 semanas después del final del embarazo en mujeres con diabetes diagnosticada durante el embarazo.
- Las PcfQ que tienen exacerbaciones pulmonares que requieren de antibióticos IV o glucocorticoides deben ser evaluadas midiendo su NG en ayunas y posprandial a las 2 horas durante 48 horas. **E**
- Para las PcfQ con alimentación enteral se recomiendan las evaluaciones de NG durante la alimentación e inmediatamente después de terminar de alimentarse, cuando se inicia la alimentación enteral. Los NG elevados, detectados por control personal de la glucosa en sangre (CPGS) o VCG, tienen que contar con confirmación en un laboratorio certificado. **E**

- Las PcFQ que no tienen diabetes y van a someterse a un trasplante de órganos deben someterse a una evaluación preoperatoria, que incluya una TTOG en ayunas a las 2 horas de 75 g, si no se hicieron evaluaciones de DRFQ en los 6 meses anteriores. Los NG deben controlarse atentamente durante el período preoperatorio y hasta el momento del alta hospitalaria. **E**
- Evaluar la presencia de autoanticuerpos contra islotes en las siguientes situaciones: diagnóstico de DRFQ antes de los 10 años de edad, presentación en cetoacidosis diabética (CAD), antecedentes familiares directos de problemas autoinmunitarios o antecedentes personales de otra enfermedad autoinmunitaria. **E**
- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de la VCG u otras formas de evaluación para sustituir la TTOG en este momento, pero se necesita más investigación. **C**
- El uso pleno de la TTOG sigue teniendo obstáculos, y se necesita más investigación para mejorar la detección de DRFQ. **B**
- En este momento no hay suficiente evidencia para alterar la evaluación de detección de la DRFQ sobre la base del tratamiento con moduladores altamente eficaces del CFTR. **E**
- Hay en uso otros fármacos antidiabéticos orales, como la metformina, la sitagliptina y la empagliflozina, en casos individuales en centros específicos para FQ. No obstante, la información que hay todavía no es suficiente para recomendar el uso de estos fármacos antidiabéticos en los casos de FQ. Se necesitan, y hay en curso, más investigaciones. **E**
- Las PcDRFQ que reciben insulina deben hacerse un CPGS por lo menos cuatro veces por día. Muchas personas necesitan un control más frecuente. **E**
- Es aconsejable la aplicación de VCG en las PcDRFQ que toman insulina o medicamentos antihiper glucémicos, y el procedimiento se puede usar como alternativa al CPGS. **B**
- Las PcDRFQ deben esforzarse por lograr metas de glucemia y de tiempo dentro del rango con la VCG conforme a las recomendaciones de la ADA para todas las personas con diabetes. Se pueden indicar metas más o menos estrictas para personas que recién comienzan a transitar la enfermedad o que experimentan hipoglucemia significativa o reiterada, y es importante la personalización. **E**
- Se recomienda hacer un análisis de HbA1c como medición de glucemia promedio de manera trimestral en el caso de las personas con DRFQ para guiar las decisiones de la insulino terapia. **E**
 - Para la mayoría de las PcDRFQ, el objetivo de tratamiento de HbA1c es $\leq 7\%$ (53 mmol/mol) para reducir el riesgo de complicaciones microvasculares, teniendo en cuenta que podrían indicarse objetivos menos estrictos para las PcFQ que hayan tenido hipoglucemia significativa o reiterada, por lo que esta personalización es importante. **C**

2.5 Embarazo

- El diagnóstico de diabetes gestacional (DMG) debe hacerse en función de las recomendaciones del grupo de estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo (*International Association of Diabetes and Pregnancy*). Se prevén nuevas pautas para 2022 y estas recomendaciones deben considerarse como temporales hasta que se publiquen las pautas actualizadas. El diagnóstico se basa en la medición de los niveles de glucosa en el momento de la extracción, a la hora y a las 2 horas con una TTOG de 75 g si hubiera presencia de cualquiera de los siguientes: **E**
 - NG en ayunas ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl)
 - NG1 ≥ 10.0 mmol/l (180 mg/dl)
 - NG2 ≥ 8.5 mmol/l (153 mg/dl)
- Las mujeres con FQ que tienen DMG pero no tienen antecedentes de DRFQ no se consideran como si ya tuvieran DRFQ desde antes, pero deben hacerse una evaluación de detección de DRFQ entre 6 y 12 semanas después del final del embarazo. **E**
- La terapia médica nutricional es fundamental para el manejo del DRFQ, al igual que en todas las formas de diabetes, pero debe seguir las pautas de la FQ en cuanto a terapia alimentaria, con personalización basada en el peso/IMC específico de la persona. **E**
- Para las personas con DRFQ se recomiendan las mismas pautas basadas en la evidencia para el manejo alimentario de todas las PcFQ. **E**
- No es recomendable el manejo alimentario de la diabetes en forma exclusiva, sin tratamiento médico. **E**
- Es preciso recomendar a las PcDRFQ que hagan ejercicio aeróbico moderado por lo menos durante 150 minutos a la semana. **E**

2.6 Tratamiento

- Lo ideal es que las PcFQ con DRFQ (PcDRFQ) concurren a una consulta trimestral con un equipo multidisciplinario especializado con experiencia en diabetes y FQ. **E**
- Las PcDRFQ deben recibir educación permanente sobre el automanejo de la diabetes de parte de programas de educación en diabetes que cumplan con los estándares nacionales. **E**
- La PcDRFQ debe recibir insulino terapia. **B**
- Debe tenerse en cuenta el tratamiento con bomba de insulina en las personas con DRFQ que necesiten una insulino terapia intensiva, cuando sea accesible y adecuado, incluyendo tratamientos en lazo parcialmente cerrado. **C**
- En ciertos casos (p. ej. rechazo de insulino terapia en personas asintomáticas diagnosticadas por evaluación anual pero sin hiperglucemia en ayunas), puede tenerse en cuenta un ensayo con agentes antidiabéticos orales bajo una observación atenta. **C**

2.7 Complicaciones

- Se recomienda impartir educación sobre los síntomas, la prevención y el tratamiento de la hipoglucemia a todas las PcFQ y a sus cuidadores. **E**
- Las PcDRFQ que tomen insulina o agentes hipoglucemiantes orales y sus cuidadores deben recibir la educación adecuada, especialmente sobre el tratamiento con glucagón. **E**
- Es preciso tomar la presión arterial a las PcDRFQ en todas las consultas, conforme a las pautas de la ADA. Si se descubriera una presión arterial anormal, habrá que volver a tomarla en una consulta aparte. **E**
- La DRFQ causa complicaciones microvasculares de la diabetes, incluyendo retinopatía, nefropatía y neuropatía. **B**
- Se recomienda una evaluación anual de complicaciones microvasculares de la diabetes a partir del 5.º año posterior al

diagnóstico o, si se desconociera la fecha del diagnóstico, cuando empiece la hiperglucemia en ayunas. **E**

- La PcDRFQ diagnosticada con hipertensión o complicaciones microvasculares debe recibir el tratamiento estándar recomendado por la ADA para todas las personas con diabetes, salvo que no se le restringirá el sodio ni se le indicará una restricción generalizada de proteínas. No existe suficiente evidencia para alterar esas recomendaciones en personas sometidas al tratamiento HEMT. **E**
- Los índices de obesidad y sobrepeso en casos de FQ están aumentando. **C**
- En estos momentos no hay suficiente evidencia para recomendar evaluaciones de rutina para detectar complicaciones macrovasculares en las personas con DRFQ e insuficiencia pancreática (IP). **E**
- Se recomienda una evaluación anual de lípidos a las personas con DRFQ y suficiencia pancreática (SP). **E**
- Se recomienda hacer una evaluación de lípidos cada cinco años a las personas con PcFQ e IP, conforme a las pautas para las personas de bajo riesgo de la población general. **E**
- La experiencia de las PcFQ y sus familias se debe incorporar en el diseño de los enfoques de manejo de la DRFQ. **E**

3. INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) fue el trastorno monogénico mortal más común entre las personas caucásicas. No obstante, la FQ también se encuentra en personas no caucásicas, incluyendo personas de ascendencia 100 % africana, y la prevalencia de la FQ varía mucho de un país a otro y entre regiones de un mismo país.¹ La causa de la enfermedad son mutaciones autosómicas recesivas del gen CFTR, que codifica el canal de aniones CFTR. La FQ es una enfermedad multisistémica caracterizada por una infección pulmonar crónica recurrente y el posterior deterioro de la función pulmonar, acompañado por insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, disfunción gastrointestinal, desnutrición, enfermedad hepática y alto riesgo de osteoporosis. Los fallecimientos ocurren como consecuencia de la enfermedad pulmonar. Si bien hace 50 años las personas afectadas por esta enfermedad rara vez llegaban a la edad adulta, las mejorías constantes de la atención han aumentado la longevidad y ahora es posible ver a PcFQ que viven hasta los 70 años o más.

La DRFQ es la comorbilidad no pulmonar más común de la FQ, que empeora la situación nutricional y aumenta el deterioro de la función pulmonar y la mortalidad.²⁻⁴ Hay diferencias fisiopatológicas importantes entre la DRFQ, la DT1 y la DT2, por lo que el manejo de la DRFQ necesita un enfoque único. Las PcFQ podrían tener enfermedad hepática o inflamación crónica y aguda, lo que impulsa la fluctuación de los niveles de resistencia a la insulina y aumenta el riesgo de DRFQ. Además, algunas PcFQ tal vez necesiten un mayor consumo calórico y podrían tener hipoabsorción intestinal, desnutrición y motilidad intestinal anormal, lo que incluye retrasos en el vaciamiento gástrico; todo esto complica el manejo de la diabetes en formas que no son las típicas de otras poblaciones.

El surgimiento del tratamiento HEMT ha mejorado notablemente

la función pulmonar y la situación nutricional, y ha reducido drásticamente la necesidad de hospitalización y trasplante de pulmón en las PcFQ que son elegibles para estos tratamientos. Los efectos completos de estas terapias sobre la historia natural, la patogénesis y la futura prevalencia de la DRFQ todavía no se entienden por completo. En la sección 5.⁴ se puede encontrar más información sobre el impacto de los correctores sobre la DRFQ.

3.1 Criterios de diagnóstico de la DRFQ y tolerancia anormal a la glucosa

El Comité de Pautas de la DRFQ (*CFRD Guidelines Committee*) actualizó en 2010 en América del Norte los criterios de diagnóstico de DRFQ en una declaración de posición copatrocinada por la ADA y la Fundación de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis Foundation*) y respaldada por la Asociación de Endocrinología Pediátrica (*Pediatric Endocrine Society*).⁵ En este momento no hay suficiente evidencia para apoyar valores de corte alternativos para la DRFQ. Por lo tanto, las pautas de diagnóstico vigentes son idénticas a las que se usan para diagnosticar otros tipos de diabetes, incluyendo a la HbA1c como criterio de diagnóstico. No obstante, a diferencia de otros tipos de diabetes, los niveles bajos o normales de HbA1c no excluyen el diagnóstico de DRFQ.^{6,7}

También a diferencia de otros tipos de diabetes, la TTOG es el método primario de diagnóstico en los pacientes con FQ. La DRFQ es parte de un espectro de anomalías de tolerancia a la glucosa progresiva definidas por una TTOG estándar (Tabla 1). Pocas personas con FQ realmente tienen TNG en comparación con las personas sin FQ.^{8,9} Incluso cuando los niveles de glucosa de la TTOG en ayunas y a las 2 horas son normales, son comunes las elevaciones de los niveles de glucosa en mitad de la TTOG, la función de las células beta es deficiente y a menudo se puede detectar una hiperglucemia posprandial variable e intermitente en casa mediante VCG.¹⁰⁻¹² La diabetes temprana se caracteriza por una glucemia en ayunas normal, pero con el tiempo se desarrolla una hiperglucemia en ayunas. A veces hay presencia de glucosa en ayunas alterada (GAA) en las PcFQ, pero la relevancia no está clara.^{13,14}

La aparición de la DRFQ se define como la primera vez en la que una PcFQ reúne los criterios de diagnóstico de diabetes, aunque la tolerancia a la glucosa parezca mejorar posteriormente. La enfermedad microvascular y la mortalidad están correlacionadas con la duración de la diabetes, lo que incluye estos primeros años cuando la diabetes parece ir y venir.¹⁵ Esto coincide con un patrón general de deterioro progresivo de la tolerancia a la glucosa a medida que las personas con FQ envejecen.¹⁶ No obstante, la historia natural puede ser variable^{17,18} y depende de los cambios agudos en el estado pulmonar e infeccioso. Es posible que el HEMT altere este curso, pero en este momento no hay suficiente evidencia para recomendar cambios en estas pautas para quienes reciben tratamiento con HEMT.

La hiperglucemia es común durante el embarazo de las mujeres con FQ debido a la combinación del aumento de la resistencia a la insulina con una insuficiencia insulínica subyacente.¹⁹ El diagnóstico de diabetes gestacional debe hacerse basado en las recomendaciones del grupo de estudio de la Asociación Internacional de Diabetes y Embarazo. Se prevén nuevas pautas para 2022 y las recomendaciones de este documento deben considerarse como temporales hasta que se publiquen las pautas actualizadas. El diagnóstico se basa en la

medición de los niveles de glucemia en el momento de la extracción, a la hora y a las 2 horas con una TTOG de 75 g si hubiera presencia de cualquiera de los siguientes: NG en ayunas ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl), GP1 ≥ 10.0 mmol/l (180 mg/dl), o GP a las 2 horas ≥ 8.5 mmol/l (153 mg/dl). No obstante, no se considera que las mujeres con FQ y diabetes gestacional que no reúnan los criterios de diagnóstico de diabetes antes o después del embarazo tengan DRFQ.

Tabla 1. Categorías de tolerancia anormal a la glucosa en la FQ.

Categoría	GPA	Glucosa a las 2 horas	Notas
Normal (TNG)	<7.0	<7.8	Todos los niveles de glucosa <11.1
Indeterminada (INDET)	<7.0	<7.8	Glucosa en mitad de la TTOG ≥ 11.1
Afectada (IPG)	<7.0	7.8-11.1	
DRFQ HA-	<7.0	≥ 11.1	
DRFQ HA	≥ 7.0		
GAA	6.1-6.9	<7.8	Todos los niveles de glucosa <11.1

Abreviaturas: DRFQ = diabetes relacionada con la fibrosis quística, FQ = fibrosis quística, GA = glucemia en ayunas, GAA = glucosa en ayunas alterada, HA = hiperglucemia en ayunas, IPG = intolerancia parcial a la glucosa, TTOG = prueba de tolerancia oral a la glucosa, TNG = tolerancia normal a la glucosa.

Niveles de glucosa reportados como mmol/l – multiplicar por 18 para convertirlos a mg/dl.

En las PcFQ con exacerbaciones pulmonares que requieren de antibióticos intravenosos o el uso de glucocorticoides sistémicos, el diagnóstico de DRFQ se confirma cuando el nivel de glucemia en ayunas es ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) o el NG posprandial a las 2 horas es de ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) y persiste durante 48 horas, o con dos valores de NG de diagnóstico en días diferentes. En el caso de las personas que reciben alimentación enteral durante la noche, la DRFQ se diagnostica cuando las lecturas de glucemia en medio de la instancia de alimentación o después de la alimentación son ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en 2 días diferentes.

4. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Las personas con FQ tienen más incidencia y prevalencia de diabetes que cualquier otro grupo emparejado por edad. La DRFQ puede ocurrir a cualquier edad, incluyendo la primera infancia, pero la prevalencia aumenta notoriamente con la edad.

Los datos del Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (*European Cystic Fibrosis Patient Registry*, ECFSPR) de 2008 a 2015 reportaron que la prevalencia aumentó con cada grupo etario mayor: <10 años, 0.8 %; 10-19 años, 9.7 %; 20-29 años, 24.1 % y ≥ 30 años, 32.7 %; la prevalencia total de la DRFQ fue de 21.6 %. Los datos del registro de la Fundación de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis Foundation*, CFF) de EE. UU. de 2020 son similares; muestran que un 20 % de las personas de 20 años, un 30 % de las personas

de 30 años y apenas por debajo del 40 % de las personas con 40 años tenían diagnosticada DRFQ.^{20,21} Lamentablemente, tanto los datos del ECFSPR como los de la CFF podrían estar subestimando la prevalencia de la DRFQ. El ECFSPR registra el uso de insulina como referencia para la DRFQ, pero no todos los pacientes con DRFQ toman insulina. El registro de la CFF de EE. UU. toma nota de los resultados de evaluación, pero los índices de evaluación son sistemáticamente de <70 % en adolescentes y <40 % en adultos.²¹

Los datos de Dinamarca y de la University of Minnesota (UMN) en EE. UU. constituyen los datos de incidencia y prevalencia de DRFQ más integrales que hay a disposición.^{6,22} Estos datos revelan una incidencia dependiente de la edad de 4-9 % por año en Dinamarca y 2.7 casos por cada 100 años-persona en la UMN. Además, la UMN descubrió diabetes en <5 % de los niños menores de 10 años, 15-20 % de los adolescentes, el 40 % de los adultos de 20-39 años y en >50 % de los adultos de más de 40 años. La DRFQ es más común en las personas de sexo femenino, IP y genotipos graves, con hasta un 80 % en personas mayores con genotipos graves.²⁰

5. FISIOPATOLOGÍA DE LA DRFQ

Los mecanismos subyacentes de la DRFQ son complejos. Hay defectos de secreción de insulina en prácticamente todas las personas con FQ y están relacionadas, al menos en parte, con el daño colateral en los islotes que surge de la destrucción del tejido exocrino. El desarrollo de DRFQ no es universal y probablemente sufra la influencia de muchos otros factores, entre los que se incluyen inflamación, susceptibilidad genética y situación nutricional. El rol directo del CFTR –el canal iónico transepitelial de cloruro y bicarbonato que está defectuoso en cuadros de FQ– en la secreción deficiente de insulina no está claro. Hay estudios clínicos en animales e *in vitro* dispuestos para refinar más nuestro entendimiento del desarrollo de la DRFQ.

5.1 Patología pancreática

La función anormal del CFTR genera secreciones viscosas y espesas y provoca un daño obstructivo al páncreas exocrino, fibrosis progresiva e infiltración de grasas. En los páncreas de personas con DRFQ, esta fibrosis e infiltración de grasas se extienden a los islotes, donde alteran y destruyen la arquitectura de dichos islotes y contribuyen a la pérdida de células endócrinas beta, alfa y de polipéptido pancreático.²³⁻²⁵ La mayoría de las PcFQ, con o sin DRFQ, perdieron alrededor de la mitad de su masa de islotes. Los datos sugieren que la pérdida de células beta no es tan solo una consecuencia del daño al tejido exocrino, sino que es además una manifestación de la reducción de la supervivencia de los progenitores de células beta, de la proliferación de las células beta y, tal vez, de la especificación de los progenitores de células beta.²⁶ También es probable que la inflamación tenga un rol, ya que los islotes de las personas con DRFQ exhiben infiltración de las células inmunitarias²⁷ pero una secreción preservada de insulina y glucagón durante la perfusión de islotes aislada,²⁷ mientras que los páncreas de pacientes pediátricos y adultos con FQ, con y sin DRFQ, exhibieron una tinción de interleucina-1 β mejorada, un área de las células beta relativamente preservada y un área más grande de células alfa.²⁸

La destrucción de células beta no está relacionada con la enfermedad autoinmunitaria en la FQ, porque la frecuencia de los autoanticuerpos de diabetes y los tipos de antígeno leucocitario humano asociados con la DT1 son similares a los de la población general.^{29,30} No obstante, de vez en cuando se han encontrado personas que tienen DT1 y FQ.

5.2 El rol de la insuficiencia insulínica

El principal defecto en la DRFQ es la insuficiencia insulínica. Prácticamente todas las personas con insuficiencia pancreática exocrina, con y sin diabetes, exhiben evidencia de disfunción de las células beta.^{6,31} Estos defectos de secreción de insulina están presentes incluso en el entorno de una TNG y se manifiestan como una atenuación progresiva y, a la larga, una pérdida absoluta de la secreción de insulina de fase temprana (secreción de insulina que ocurre durante los primeros 30 minutos de una TTOG o del consumo de una comida) en tanto empeora la tolerancia a la glucosa. En general, la secreción de insulina en ayunas está conservada.^{8,32-35} Los defectos de secreción de insulina se detectan en los primeros años de vida³⁶ y tienden a empeorar en cuanto avanza la edad.³⁴ No está claro si los defectos de secreción de insulina también ocurren en el entorno de una insuficiencia pancreática exocrina.^{9,37}

5.3 The role of insulin resistance

En personas sin DRFQ se ha reportado que, en general, la sensibilidad a la insulina está intacta; algunos investigadores han descubierto resistencia a la insulina probablemente vinculada a una enfermedad más grave.³⁸⁻⁴¹ De hecho, si bien la mayoría de las personas son sensibles a la insulina durante su estado de salud inicial, la resistencia a la insulina empeora en forma aguda durante períodos de infección activa, y podría revelar defectos subyacentes de secreción de insulina y, a la larga, hiperglucemia.

Las personas con DRFQ tienen una resistencia a la insulina pequeña; tienen una disminución de la asimilación de glucosa en las células periféricas y mala supresión de la producción hepática de glucosa mediada por la insulina.^{39,40} Al igual que en las personas sin DRFQ, la resistencia a la insulina asume un rol importante durante períodos de estrés tales como exacerbaciones pulmonares agudas y en tratamientos con glucocorticoides sistémicos, y aumenta con la edad.⁴²

Además, con la aparición del tratamiento HEMT, los índices de obesidad están aumentando,⁴³ lo que probablemente aumentará la resistencia a la insulina en personas con DRFQ. Consulte detalles adicionales en la sección 7.2.

5.4 Genética de la DRFQ y tratamiento HEMT

La DRFQ es más común en mutaciones específicas (más graves) del gen *CFTR*, lo que conduce a la especulación respecto a un rol directo de *CFTR* en la función de los islotes, y se espera que el tratamiento HEMT pueda curar y prevenir la DRFQ.

El ARN de *CFTR* puede expresarse en una pequeña subpoblación de células beta de islotes humanos,^{27,44-46} pero la inmunocitoquímica de los islotes humanos no identifica la coexpresión de la proteína *CFTR* con células positivas para insulina, glucagón o somatostatina.²⁷ Además, los moduladores e inhibidores de *CFTR* no afectan la

secreción de insulina *in vitro* por parte de los islotes humanos.²⁷ Se ha sugerido que la inhibición no específica de los canales de cloruro de los islotes por parte de los inhibidores de *CFTR*⁴⁷ es subyacente a estudios *in vitro* en islotes murinos y humanos que identifican secreción de insulina defectuosa con la inhibición de *CFTR*.⁴⁸

Los moduladores de *CFTR* deben coincidir con la mutación específica de *CFTR* e incluir: ivacaftor (IVA) solo para G551D y otras mutaciones que afectan la apertura del canal, y lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA), tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) y elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) para la mutación deltaF508 de *CFTR*. Solo el IVA usado en mutaciones que afectan la apertura del canal y el ELX/TEZ/IVA son moduladores altamente eficaces (HEMT) que proporcionan casi una cura para las PcFQ. Lamentablemente, ha quedado claro que el HEMT no resuelve la DRFQ establecida. Los estudios efectuados hasta ahora han demostrado que el IVA se asocia con pequeños aumentos de la secreción de insulina y de los marcadores de la función de las células beta, pero no con la tolerancia a la glucosa^{49,50}. Un estudio de registro que utilizó datos tanto de EE. UU. como del Reino Unido demostró un aumento más lento de la prevalencia en la DRFQ con el IVA.⁵¹ No obstante, estos datos están atenuados, ya que el grupo de comparación tenía tipos más graves de *CFTR* (con más riesgo de DRFQ al inicio) que el grupo de IVA. Hay muchas más PcFQ elegibles para LUM/IVA; sin embargo, solo un pequeño estudio sin comparación descubrió una mejor tolerancia a la glucosa,⁵² mientras que un estudio similar no mostró ninguna mejoría⁵³. Hay incluso menos datos sobre los moduladores ELX/TEZ/IVA altamente eficaces, pero lo que hay disponible es prometedor y hay más estudios en proceso.^{49,54}

Se ha sugerido que la FQ y la DT2 comparten genética dada la prevalencia de la DRFQ en los gemelos monocigóticos con FQ en comparación con los gemelos dicigóticos con FQ,⁵⁵ la mayor prevalencia de la DRFQ en las personas con antecedentes familiares de DT2⁵⁵ y asociaciones con locus susceptibles a la DT2 incluyendo *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B* e *IGF2BP2*.⁵⁵⁻⁵⁷ Las variantes en *SLC26A9*, que codifica a un transportador de aniones que recientemente se identificó que se coexpresa con *CFTR* en un subconjunto de células ductales pancreáticas,⁴⁴ se asocian con la edad al inicio de la DRFQ^{56,57} pero se desconoce si confieren un mayor riesgo de DT2. Las diferencias en genes asociados con la inflamación, como el factor de necrosis tumoral³² y Calpain-10, también parecen ser más comunes en la DRFQ.⁵⁸ Estos hallazgos podrían proporcionar cierto conocimiento del empeoramiento progresivo de los defectos de secreción de insulina y la intolerancia a la glucosa y, en última instancia, las intervenciones que apuntan a conservar la función de las células beta.

Tabla 2. Síntomas de la DRFQ.

- Poliuria o polidipsia sin explicación
 - Imposibilidad de aumentar de peso o mantenerlo pese a una intervención nutricional
 - Ritmo de crecimiento deficiente
 - Retraso del avance de la pubertad
 - Deterioro crónico e inexplicable de la función pulmonar
- Puede no haber síntomas.

6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DRFQ

La aparición de la DRFQ suele ser asintomática y gradual; la mayoría de las personas experimenta un deterioro clínico antes de los síntomas evidentes o los signos clásicos de diabetes.^{3,59,60} Los síntomas podrían incluir poliuria, polidipsia, imposibilidad de subir o bajar de peso, mal ritmo de crecimiento y deterioro crónico inexplicable en la función pulmonar (ver la Tabla 2). La CAD es poco frecuente y debe generar preocupación respecto a la posibilidad de que la DT1 ocurra simultáneamente. La DRFQ podría presentarse en primer lugar durante situaciones en las que aumenta la resistencia a la insulina, como la infección pulmonar aguda o el tratamiento con glucocorticoides, o durante la complementación alimentaria de carbohidratos, como a través de una sonda de alimentación enteral continua nocturna. Lamentablemente, la diabetes es común en el entorno de un trasplante de pulmón; en esos casos, antes del trasplante las personas están críticamente enfermas y son resistentes a la insulina, y después del trasplante reciben medicamentos diabetógenos, como esteroides e inhibidores de la calcineurina.⁶¹⁻⁶⁴ En las PcFQ que reciben HEMT, con o sin aumento de la edad, se han documentado signos de resistencia a la insulina, lo que puede contribuir al progreso directo hacia una DRFQ.⁴² La prevalencia de la DRFQ es más alta en las personas con enfermedad hepática relacionada con la FQ.⁶⁵

7. SUPERVIVENCIA Y PRONÓSTICO

7.1 Aumento de la mortalidad en la DRFQ

A partir de la década de los ochenta, el diagnóstico de DRFQ estuvo asociado con un aumento de la mortalidad, en particular en las mujeres.^{2,66-69} A diferencia de las personas con DT1 Y DT2, cuyo aumento de la mortalidad es atribuible a enfermedades macrovasculares y microvasculares, las personas con DRFQ casi siempre mueren por insuficiencia pulmonar. La diabetes ha estado directamente involucrada con el deterioro de la función pulmonar en los pacientes con FQ debido a los efectos catabólicos que tiene la insuficiencia insulínica sobre la situación nutricional y la masa muscular^{59,70-72} y el impacto negativo de la hiperglucemia crónica sobre la función pulmonar.⁷³⁻⁷⁶ Un informe de 2009 examinó las tendencias temporales en la mortalidad por DRFQ en una población con FQ grande y bien definida, a la que se sometió a un seguimiento longitudinal en una institución y descubrió un deterioro importante y constante en el riesgo de muerte asociado con la DRFQ entre 1992 y 2008.²² Esta mejoría sustancial de la mortalidad asociada con la DRFQ se atribuyó a la evaluación anual para detectar diabetes y a la implementación temprana de la insulino terapia. Con la mejoría general en la salud de las PcFQ, en particular en el subconjunto grande tratado con un tratamiento con moduladores altamente eficaces, las relaciones de la DRFQ con el aumento de la mortalidad relacionada con la insuficiencia pulmonar requerirán de una vigilancia constante para determinar si el riesgo sigue mejorando. Lamentablemente, en el único estudio hecho hasta el momento, el uso de IVA en mutaciones de G551D no evitó el deterioro excesivo de la función pulmonar por DRFQ, lo que indica que el tratamiento HEMT por sí solo podría no ser suficiente para evitar el aumento de la morbilidad por DRFQ.⁷⁷

7.2 Complicaciones microvasculares y macrovasculares

En casos de DRFQ ocurren complicaciones microvasculares por diabetes. En Dinamarca, el 36 % de las PcFQ con una diabetes de más de 10 años de duración tenían retinopatía.⁷⁸ En una serie de 285 personas con DRFQ en EE. UU., las complicaciones fueron poco frecuentes antes de vivir 10 años con diabetes, pero a partir de los 10 años, en las personas con hiperglucemia en ayunas, el 14 % tenía microalbuminuria, el 16 % tenía retinopatía, el 55 % tenía neuropatía y el 50 % gastropatía.¹⁵ En Gales, el 42 % (18 de 43) de las personas con DRFQ sometidas a estudios de imagen de retina mostraron evidencia de retinopatía con una gravedad variable desde leve a retinopatía proliferativa.⁷⁹ La DRFQ que necesita insulino terapia durante más de 5 años aumentó sustancialmente el riesgo de insuficiencia renal crónica.⁸⁰ Por lo tanto, se recomienda hacer evaluaciones para detectar complicaciones microvasculares anuales luego de 5 años del diagnóstico de DRFQ.

En este momento, siguen siendo excepcionales los informes de casos con enfermedad cardiovascular establecida.⁸¹⁻⁸³ El sobrepeso y la obesidad tienen una prevalencia cada vez mayor en los adultos con FQ.^{84,85} La presión arterial aumenta con la edad en los casos de FQ.⁸⁶ En una cohorte de 484 adultos con FQ en EE. UU., la prevalencia de la hipertensión fue de 17 % en los adultos con FQ de peso normal y aumentó a 31 % en los adultos con sobrepeso.⁸⁴ Los estudios de distensibilidad vascular sugieren que hay cambios sutiles, tradicionalmente reconocidos como precursores de complicaciones cardiovasculares en las poblaciones sin FQ, que podrían estar presentes en los casos de FQ.^{87,88} Antes de la introducción del HEMT, el colesterol en general era bajo en casos de FQ.⁸⁹⁻⁹² Si bien un estudio reciente de 256 adultos canadienses con FQ descubrió hiperlipidemia en un pequeño porcentaje, esto no se asoció con la DRFQ ni con la hiperglucemia.⁴² Otro estudio canadiense grande descubrió que el aumento de peso estaba asociado con una mejor función pulmonar pero con un incremento de la resistencia a la insulina y la dislipidemia.⁹³ También se observaron conclusiones similares en estudios más pequeños entre los adultos en EE. UU.⁹⁴ Con los cambios en demografía, situación nutricional y estado de salud general de las personas con FQ, probablemente sea necesario reconsiderar el riesgo de enfermedad cardiovascular en los casos con FQ.

7.3 Aumento de la morbilidad en el estado prediabético

Varios estudios han demostrado un deterioro insidioso del estado clínico en los años previos al diagnóstico de DRFQ durante el estado prediabético insulino insuficiente.^{3,38,59,60,66} En un estudio prospectivo, el deterioro de la función pulmonar en el transcurso de 4 años fue inferior en las personas con TNG, mayor en las personas con IPG y llegó al máximo en las PcFQ en casos de diabetes temprana sin tratamiento.³ En este estudio y en otros,³⁴ el deterioro pulmonar tuvo correlación con la gravedad de la insuficiencia insulínica. Los datos más recientes del Registro de FQ de los EE. UU. (2008-2015) identificaron deterioros más grandes en la función pulmonar en los 2 años previos al diagnóstico de DRFQ en Centros de FQ con índices de evaluación más bajos,⁹⁵ lo que sigue sugiriendo que el diagnóstico retrasado contribuye a peores resultados. Recientemente, las elevaciones aisladas en la TTOG de glucosa a 1 hora y en las fluctuaciones de

glucosa identificadas con VCG estuvieron escasamente relacionadas con la función pulmonar.^{96,97}

Como el catabolismo de las proteínas, la desnutrición y la muerte están vinculados en la FQ, y como la insulina es una hormona anabólica potente, se ha considerado que la insuficiencia insulínica tiene mayores consecuencias sobre la FQ que el impacto metabólico tradicional de la hiperglucemia. El efecto catabólico de la insuficiencia insulínica podría ser de máxima importancia en los niños en crecimiento.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Con la aparición del sobrepeso y la obesidad^{84,101} y el mejor estado de salud en general de las personas con FQ, en particular en casos de HEMT,¹⁰² la insuficiencia insulínica ya no es una amenaza tan grave para la situación nutricional ni para la función pulmonar.

8. HIPOGLUCEMIA

Tal como ocurre en otras formas de diabetes, la hipoglucemia puede ser una complicación en el tratamiento de la DRFQ. También presentan hipoglucemia espontánea las PcFQ que no tienen diabetes y no reciben tratamientos para bajar la glucosa. La hipoglucemia suele describirse como reactiva; ocurre durante o después de una TTOG (con una prevalencia que varía entre un 7 y un 60 %) ^{34,103,104}, así como también durante el estado posprandial y el ayuno de la PcFQ con estado clínico subóptimo.³⁴ En estos contextos, la hipoglucemia suele estar autolimitada y muy rara vez es sintomática, incluso cuando los niveles de glucemia resultan gravemente reducidos, lo que aumenta la preocupación respecto al reconocimiento insuficiente y un posible desconocimiento de la hipoglucemia.^{105,106}

En la FQ hay varios mecanismos que pueden llevar a la hipoglucemia. Los estudios han demostrado que la respuesta contrarreguladora del glucagón resulta afectada y solo se compensa parcialmente mediante una respuesta intacta o atenuada de la catecolamina.^{8,104,105} Suele retrasarse el momento de secreción de insulina y eso lleva a una secreción de insulina indebidamente alta durante la fase descendente de los niveles de glucemia en una prueba de tolerancia de glucosa.^{8,104} Además, las PcFQ con defectos de secreción de insulina más graves podrían correr un riesgo más alto de hipoglucemia.¹⁰⁵

Tal como ocurre con todas las personas sometidas a insulino terapia, la hipoglucemia es un riesgo que las PcDRFQ y sus familias deben saber cómo anticipar, prevenir y tratar. En unas pocas personas con DRFQ, los tratamientos con moduladores han mejorado dramáticamente su manejo glucémico, conduciendo a eventos hipoglucémicos constantes y recurrentes en ausencia de insulino terapia.¹⁰⁷ Este fenómeno necesita investigarse más a fondo.

Para las PcFQ, la hipoglucemia puede ser también preocupante en ausencia de diabetes y el tratamiento relacionado. Por lo tanto, hay que cuestionar a las PcFQ para detectar síntomas de hipoglucemia posprandial. Luego de terminada una TTOG, habrá que controlar sus niveles de glucemia y recomendarles qué comer después de la prueba. Es interesante mencionar que quienes experimentaron hipoglucemia durante una TTOG aparentemente tuvieron índices más bajos de evolución a una IPG o una DRFQ.^{108,109} No obstante, se desconocen actualmente los riesgos potenciales de un nuevo cuadro

de hipoglucemia o del desconocimiento de la hipoglucemia en estas personas.

9. EVALUACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE DRFQ

Como la DRFQ se puede asociar con un mayor riesgo de deterioro clínico (p. ej. aceleración del aumento de peso o de la pérdida de función pulmonar) pero a menudo puede ser silenciosa, desde el punto de vista clínico^{3,59,60,66,110} es importante hacer evaluaciones de rutina para detectarla.⁹⁵ La TTOG estándar (después de un ayuno de 8 horas, 1.75 g/kg de peso corporal de glucosa oral, hasta un máximo de 75 g, para la prueba a las 2 horas) es actualmente la prueba de evaluación recomendada. Se recomienda una evaluación anual a partir de los 10 años de edad, como también se recomienda en situaciones en las que las personas corren un mayor riesgo de hiperglucemia (p. ej. comienzo de administración de esteroides, embarazo, apoyo mediante nutrición enteral o parenteral).

9.1 TTOG

El Comité de Pautas de la DRFQ (*CFRD Guidelines Committee*) de América del Norte determinó que la TTOG es la prueba de evaluación de elección para la DRFQ.⁵ Esta recomendación se basa en lo siguiente: 1) los malos resultados en otras pruebas de FQ relacionadas con la TTOG (p. ej. glucemia en ayunas, A1c), 2) la disponibilidad de datos de pronóstico a largo plazo que vinculen a los resultados de la TTOG con los resultados clínicos relevantes, tales como un aumento de riesgo de deterioro del peso o de la función pulmonar^{3,6,30}, 3) mejorías de la situación nutricional y la función pulmonar observadas con la insulino terapia¹¹¹⁻¹¹³ y 4) la importancia de la DRFQ diagnosticada pronto, para reducir el riesgo de los resultados específicos de la FQ, así como también complicaciones microvasculares relacionadas con la diabetes (p. ej. retinopatía).^{15,114}

Un diagnóstico de DRFQ se basa en niveles de glucemia elevados en ayunas o a las 2 horas. Estos valores también sirven para identificar las categorías de prediabetes: glucosa en ayunas alterada (GAA), intolerancia parcial a la glucosa (IPG) y glucemia indeterminada (ver la Tabla 1). Estas categorías de prediabetes están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar DRFQ¹¹⁵ y también podrían identificar a personas con más riesgo de sufrir un deterioro del peso y de la función pulmonar.^{3,6,116,117}

Se recomienda que la evaluación mediante TTOG empiece por lo menos a los 10 años de edad. Si bien la diabetes manifiesta es rara antes de los 10 años de edad, se reporta que entre el 42 % y el 78 % de los niños con FQ de 9 años de edad o menos tienen una tolerancia a la glucosa anormal.^{118,119} Un estudio retrospectivo en un centro de FQ norteamericano descubrió que, en niños de entre 6 y 9 años, la IPG o la glucemia indeterminada predijeron un alto riesgo de progresión a diabetes en los primeros años de la adolescencia.¹¹⁸ Por este motivo, algunos centros y asociaciones optan por empezar las evaluaciones a los 6 años de edad.¹²⁰

9.2 Categorías de prediabetes: GAA, IPG y elevaciones de glucosa en mitad de la TTOG

En 2009, la Conferencia de Consenso sobre DRFQ de Norte América

definió la tolerancia a la glucosa en personas con un nivel de glucemia a 1 hora (NG1) >11.1 mmol/l (200 mg/dl) como glucemia indeterminada (INDET). Hay cierta evidencia de que las elevaciones de glucosa en mitad de la TTOG podrían ser una predicción de DRFQ^{115,121-123} y del deterioro de la función pulmonar y del peso.¹²⁴⁻¹²⁷ Por consiguiente, debe tenerse en cuenta medir los niveles de glucosa intermedios durante la prueba a las 2 horas.^{115,124,125} En un estudio grande, de más de 1000 PcFQ alemanas y austríacas, de más de 10 años de edad, tanto la GAA como la IPG y la INDET fueron factores de predicción de DRFQ futura.¹¹⁵ De manera similar, un estudio pediátrico en EE. UU. descubrió que los jóvenes con una INDET tuvieron una probabilidad 10 veces superior de desarrollar DRFQ durante los siguientes 5 años.¹²³ La presencia combinada de IPG e INDET también parece identificar a un grupo único que corre mayor riesgo de DRFQ.^{115,128}

Se han propuesto umbrales más bajos de NG1, de >8.6 mmol/l (155 mg/dl) e incluso >8 mmol/l (>140 mg/dl) para identificar a los que tengan una mayor disfunción de células beta, riesgo de DRFQ y deterioro clínico.^{16,123,124,129} No obstante, estas asociaciones no se han demostrado sistemáticamente entre estudios.^{123,129-131} Al menos una publicación reciente sugiere que dichas asociaciones podrían ser menos evidentes para los adultos con FQ en el contexto de los tratamientos modernos de la FQ,¹³⁰ y se necesita más investigación antes de poder usar estas mediciones como guía de las intervenciones clínicas.

El cumplimiento de las recomendaciones de evaluación con una TTOG anual sigue siendo un desafío en los centros de FQ, ya que menos del 50 % de los adultos elegibles con FQ se someten a evaluaciones de rutina en centros de atención de adultos en América del Norte.^{21,132} Esto podría tener consecuencias adversas, ya que las personas sometidas a seguimiento en centros con bajos índices de evaluación de detección tienen ritmos más rápidos de deterioro pulmonar antes del diagnóstico de DRFQ.⁹⁵ Entre los obstáculos para llegar a la detección se incluyen el ayuno y los horarios de las varias muestras, así como también la falta de comprensión en torno a la importancia de la prueba. Además, dada la variabilidad de la TTOG, en particular en esta población,¹⁷ se recomienda repetir la prueba para confirmar el diagnóstico de DRFQ.^{5,13} La carga que genera la prueba ha provocado intentos de abreviarla con mediciones de glucosa intermedias en la TTOG.¹³³ Otros han propuesto reducir la cantidad de TTOG requeridas con un enfoque gradual que utilice HbA1c,¹³⁴ NG aleatorio¹³⁵ o una prueba de tolerancia de glucosa a 1 hora como primer paso,¹³⁶ u otros NG intermedios en la TTOG.⁹³ No obstante, se necesitan estudios prospectivos más grandes antes de poder recomendar lo antedicho, en particular en la era del tratamiento con moduladores altamente eficaces.

9.3 HbA1c para la evaluación y el diagnóstico

La HbA1c no es confiable para el diagnóstico de la DRFQ, porque tiene baja sensibilidad para identificar la DRFQ que se detecta mediante TTOG^{6,11,137,138} y mala capacidad para diferenciar entre las distintas categorías de tolerancia a la glucosa.¹³⁹ Cuando se usan los criterios de la ADA para diagnosticar la diabetes con un valor de corte de HbA1c de 48 mmol/mol (6.5 %), se pasa por alto a muchas personas con DRFQ temprana definida por una TTOG.^{110,140} Históricamente se ha pensado que la HbA1c subestima a la glucemia en los casos de FQ, y se supone que esto se debe a una mayor regeneración de los glóbulos

rojos relacionada con la inflamación crónica.¹⁴¹ Los informes más recientes de jóvenes y adultos con FQ sugieren que la HbA1c tiene una relación similar con la glucosa promedio a la que se describió en otras poblaciones con diabetes.^{7,142} Como medida de glucemia promedio durante los 2 o 3 meses anteriores, la HbA1c sube cuando los NG aumentan, pero esta prueba podría pasar por alto a las personas con concentraciones normales de glucosa en ayunas y promedio, pero que tienen fluctuaciones de glucosa posprandial que se captan mejor en una TTOG. Por consiguiente, una HbA1c elevada es evidencia de hiperglucemia pero una HbA1c normal no la descarta.

Cada vez más los estudios están investigando umbrales alternativos de HbA1c más bajos que puedan ayudar en la evaluación de la DRFQ. En estudios retrospectivos en niños y adultos con FQ, un valor de HbA1c inferior a entre 5.5 y 5.8 % (37-40 mmol/mol) se asoció con un bajo riesgo de desarrollo de DRFQ.^{132,137,143,144} Un enfoque gradual que use HbA1c como herramienta de evaluación de primera línea, por ejemplo, podría reducir la cantidad de TTOG necesarias.¹³⁴ No obstante, la variabilidad de los ensayos de HbA1c sigue existiendo, y se necesitan más estudios para validar un valor de corte específico de HbA1c que reduciría la carga de las TTOG sin pasar por alto los casos de DRFQ.

Se han estudiado otras mediciones de glucemia promedio, incluyendo la fructosamina, el 1,5-anhidroglucitol y la albúmina glicosilada, en pequeños estudios de poblaciones con FQ, pero no se identificaron umbrales que superen a la HbA1c o a la TTOG como identificadores de riesgo de DRFQ.^{137,145}

9.4 NG aleatorios y en ayunas, o CPGS para el diagnóstico de DRFQ

Los NG normales en ayunas o aleatorios no descartan un diagnóstico de DRFQ, ya que casi dos tercios de las personas con DRFQ de novo no tienen hiperglucemia en ayunas.²² No obstante, en ciertas situaciones de alto riesgo, como admisiones en el hospital por exacerbaciones pulmonares, necesidad de antibióticos intravenosos o inicio de alimentación por gastrostomía, resulta práctico hacer una evaluación previa inicial con controles de glucosa clínicos o en casa con control personal de la glucosa en sangre (CPGS) (consultar la sección 9.6, Circunstancias especiales). El CPGS no es lo suficientemente preciso como para diagnosticar la DRFQ, por lo que se deben hacer análisis de laboratorio a las personas cuyo CPGS se haya identificado como de alto riesgo.

9.5 VCG

La vigilancia constante de la glucosa (VCG) se ha validado en personas con FQ y, en general, se acepta como útil para el control de la glucosa en personas con DRFQ tratada con insulina, donde puede ayudar a guiar una insulino terapia segura y eficaz.¹² Su rol en las PcFQ que no tienen diabetes o en establecer un diagnóstico de DRFQ no está tan claro. Las anomalías de la glucosa que capta la VCG son comunes en los casos de FQ, incluso en niños muy pequeños^{146,147}; no obstante, todavía no hay criterios establecidos respecto al uso de la VCG para evaluar ni para diagnosticar la diabetes.^{121,142} Los estudios retrospectivos y transversales en centros individuales han asociado las anomalías de la glucosa en la VCG con una disfunción de las células beta en una TTOG,¹²¹ con deterioro del peso,¹²⁵ con menor

función pulmonar^{146,148} y con valores altos de los marcadores de inflamación.¹⁴⁹ No obstante, se carece de evidencia de estudios más grandes, en varios centros, que respalde los beneficios de tratar los aumentos intermitentes de las concentraciones de glucemia antes de un diagnóstico de diabetes. Por ahora, la VCG debe considerarse una herramienta útil para el ajuste de la dosis de insulina y para alertar a las personas respecto a la hipoglucemia; sin embargo, se necesitan más estudios antes de poder utilizar los criterios de la VCG para la evaluación o diagnóstico de la DRFQ o para identificar a las personas que corran más riesgo de sufrir un deterioro de la función pulmonar y del peso.

9.6 Situaciones asociadas con un mayor riesgo de DRFQ de aparición nueva

La diabetes gestacional puede desarrollarse antes en el embarazo en las PcFQ en comparación con las personas en riesgo de padecer DMT2, con un rango de prevalencia de 11-36%.^{19,150,151} Es preciso hacer una evaluación mediante TTOG para detectar diabetes preexistente antes o inmediatamente después de confirmado el embarazo, y se recomienda la evaluación de diabetes gestacional al final del primer y del segundo trimestre.⁵

Otras situaciones de alto riesgo en las que se recomienda un mayor control de la glucosa (por CPGS o VCG) incluyen exacerbaciones pulmonares que requieren de admisión hospitalaria por necesidad de antibióticos intravenosos, inicio de alimentación por sonda de gastrostomía, uso de glucocorticoides sistémicos y trasplante de órganos. Las recomendaciones son controlar los niveles de glucosa en ayunas y posprandial a las 2 horas durante las primeras 48 horas de hospitalización. El diagnóstico de DRFQ se confirma cuando se detecta que el NG en ayunas es ≥ 126 mg/dl (≥ 7 mmol/l) o que el NG posprandial a las 2 horas es ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) y esos niveles persisten durante al menos 48 horas, con dos o más valores elevados de NG. Las PcFQ que se alimentan por vía enteral deben ser sometidas a evaluación de NG en medio de la instancia de alimentación e inmediatamente después de finalizado el proceso, cuando empiece la alimentación por sonda de gastrostomía y posteriormente una vez por mes. La DRFQ se diagnostica cuando las lecturas de NG en medio de la instancia de alimentación o después de la alimentación son ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) en 2 días diferentes. Dada la importancia del mantenimiento de los valores de glucosa dentro del rango objetivo para los resultados de los trasplantes, se recomienda la evaluación para la detección de DRFQ con una TTOG en los 6 meses previos al trasplante.⁵ Después del trasplante, es importante el control clínico inmediato del NG, en particular debido al mayor riesgo de diabetes que suponen los glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores.^{152,153} Se recomienda verificar las elevaciones que capte el CPGS con mediciones de glucemia.

9.7 Escenarios adicionales

9.7.1 FQ con suficiencia pancreática

Las personas con suficiencia pancreática (SP) corren menos riesgo de desarrollar DRFQ que las personas con insuficiencia pancreática (IP).¹⁵⁴ Se ha demostrado que la presencia de defectos exocrinos aumenta el riesgo de defectos de secreción de insulina^{5,37} y, por consiguiente, de

DRFQ. Dado este bajo riesgo, en particular con una glucosa normal a las 2 horas, sería razonable reducir la frecuencia de las TTOG a las personas con SP y tolerancia a la glucosa normal, y hacerlas cada 3 a 5 años.

9.7.2 Evaluación de la diabetes tipo 1

Las personas con FQ también pueden desarrollar DT1, con un riesgo similar al que se observa en la población general.¹⁵⁵ Por lo tanto, se recomienda la evaluación para detectar DT1 con autoanticuerpos contra islotes en las situaciones en las que las personas pudieran tener factores de riesgo de DT1, lo que incluye: diabetes de aparición nueva en menores de 10 años de edad, coexistencia de enfermedades autoinmunitarias o antecedentes familiares de enfermedades autoinmunitarias en familiares directos, mayor necesidad de insulina al inicio,¹⁵⁶ desarrollo de CAD o presencia de cetonas.

9.7.3 Futuro de la evaluación para detectar DRFQ e impacto de los moduladores de CFTR

Los efectos de la terapia con moduladores de CFTR sobre la incidencia y la prevalencia de la DRFQ todavía son inciertos. Hay estudios de registro del Reino Unido y de EE. UU. 5 años después de la presentación de ivacaftor que sugirieron una menor prevalencia de DRFQ respecto a quienes no recibieron tratamiento con moduladores de CFTR.⁵¹ No obstante, los moduladores de CFTR están haciendo que aumenten el peso y el IMC102, lo que podría a su vez aumentar el riesgo de resistencia a la insulina. Con la reciente presentación de la terapia de moduladores de CFTR de triple combinación al grupo ampliado de personas con FQ, se necesitan estudios prospectivos para determinar las implicancias a largo plazo sobre la epidemiología de la DRFQ.

Tabla 3. Recomendaciones alimentarias para la DRFQ.^a

Calorías	Los requisitos estándar son 120-150 % de la ingesta calórica normal para la edad y el sexo a fin de evitar el peso insuficiente
Grasas	40 % del total de energía
Total de carbohidratos	45-50 % del total de energía
Proteína	200 % de la ingesta de referencia para una persona sin FQ
Sal	Aumento del requisito; consumo irrestricto

Abreviaturas: DRFQ = diabetes relacionada con la fibrosis quística, FQ = fibrosis quística, HEMT = tratamiento con moduladores altamente eficaces de CFRT.

^a Esta recomendación podría cambiar en las personas sometidas a HEMT dado que están aumentando los casos de sobrepeso en la población.

Vea el Capítulo 10 sobre el manejo nutricional en niños y adolescentes con diabetes de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

10. TRATAMIENTO DE LA DRFQ

10.1 Terapia médica nutricional

Las recomendaciones alimentarias para las personas con DRFQ son

muy distintas a las de las personas con DT1 o DT2 (Tabla 4), porque sus necesidades son muy diferentes y porque corren bajo riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.¹⁵⁷ Las PcFQ, incluidas las que tienen DRFQ, necesitan una dieta con alto contenido de calorías, sal y grasas. La restricción calórica casi nunca es adecuada (aunque tal vez deba tenerse en cuenta en personas mayores con mutaciones más leves de FQ y que tengan sobrepeso, y en el grupo actualmente poco común, pero emergente, de PcFQ que son obesas). En el caso de las personas que reciben múltiples inyecciones al día o tratamiento con bomba de insulina, contar carbohidratos resulta útil para determinar la dosis de insulina previa a la comida. En general se desaconseja el consumo de bebidas endulzadas con azúcar. Si bien algunas personas con DRFQ usan este método,¹⁵⁸ el manejo alimentario por sí solo (sin tratamiento médico o con insulina) no es recomendable.

10.2 Insulinoterapia

La insuficiencia insulínica es la principal característica patológica de la DRFQ: por lo tanto, la sustitución de la insulina es el tratamiento médico recomendado.⁵

La insulinoterapia estabiliza la función pulmonar y mejora la situación nutricional de las personas con DRFQ.^{22,159} Los principios generales de la insulinoterapia se presentan en la Tabla 5. Cuando estas personas están en su estado de salud basal, los requisitos de insulina tienden a ser modestos, debido a la persistencia de la secreción endógena de insulina (dosis promedio de insulina <0.5-0.8 unidades/kg/d tanto en adolescentes como en adultos).^{160,161} Cuando la secreción de insulina disminuye, a la larga pueden desarrollar hiperglucemia en ayunas, y en general reciben tratamiento con un bolo basal con bomba de insulina o con una combinación de insulina basal de liberación prolongada e insulina de acción rápida. En un ensayo de tipos de datos replicados sin conflicto (*conflict-free replicated data type*, CFRDT) con personas con DRFQ sin hiperglucemia en ayunas, se demostró que la insulina de acción rápida previa a las comidas revierte la disminución de peso crónica y actualmente se considera el estándar de atención.²² Algunos jóvenes (en especial las que consumen cantidades moderadas de carbohidratos varias veces durante el día) podrán recibir exitosamente un tratamiento exclusivamente con insulinoterapia basal.

10.2.1 Tecnología avanzada para la diabetes

Las bombas de insulina ofrecen una infusión subcutánea continua de insulina de acción rápida o corta. Se pueden utilizar sin VCG o en combinación con la VCG, ya sea en lazo abierto (la persona ingresa los valores de glucosa en la bomba), en lazo parcialmente cerrado (un algoritmo de la bomba aumenta y disminuye la insulina de manera autónoma en ciertas circunstancias) o en lazo híbrido cerrado (el algoritmo controla casi plenamente la dosificación de la insulina con mínimo aporte del usuario). Estos dispositivos han revolucionado la atención de niños, jóvenes y adultos con DT1. Para obtener más detalles, consulte el Capítulo 16 sobre tecnologías para la diabetes: administración de insulina de las Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022.

La terapia con bomba de insulina sin VCG se ha asociado con un mejor control glucémico y una masa corporal magra en estudios

pequeños, sobre todo en forma secundaria a una mejor cobertura de las comidas y las meriendas en personas con DRFQ.¹⁶² Un pequeño estudio de adolescentes y adultos con DRFQ descubrió que la transición de lazo abierto con VCG a lazo parcialmente cerrado estaba asociada con un aumento porcentual del tiempo del rango objetivo sin aumento de la hipoglucemia.¹⁶³ En un estudio piloto que investigó un dispositivo en lazo cerrado en tres personas con DRFQ se observaron mejorías poco relevantes en la glucosa promedio (probablemente a causa del tamaño pequeño), pero mejorías importantes en la satisfacción con el tratamiento y la reducción de la carga que implicaba el tratamiento.¹⁶⁴ No obstante, hay un estudio en desarrollo para evaluar mejor el uso del tratamiento con bomba de insulina en lazo cerrado (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258853). Si bien no hay un grado de evidencia de uso de estos dispositivos en la DRFQ, como sí la hay en DT1, los datos existentes indican que hay un potencial beneficio real en el uso de la tecnología avanzada para la diabetes donde esté disponible.

10.2.2 Regímenes de menor costo

Los regímenes combinados de insulina NPH (protamina neutra de Hagedorn) e insulina regular se han utilizado con éxito en la DRFQ. La principal desventaja es que los regímenes regulares de NPH son inflexibles, y eso es problemático para las PcFQ porque tienen apetito variable. Se ha hecho un pequeño estudio en PcDRFQ en el que se comparó una dosis única de NPH con una dosis única de insulina glargina en un estudio transversal de 19 sujetos, y se descubrió que hubo un mayor aumento de peso y reducción de los NG en ayunas con la glargina.¹⁶⁵ Es importante mantener un apoyo nutricional adecuado, incluso cuando no es posible acceder a tratamientos específicos para la diabetes, y no se debe restringir la dieta en el intento de tratar la hiperglucemia. Hay que seguir las pautas alimentarias específicas para la FQ tanto como sea posible, aunque es razonable limitar los alimentos con alto contenido de azúcares simples y bajo valor nutricional.

10.3 Tratamientos no insulínicos

Las pautas todavía no han recomendado agentes antidiabéticos orales para el tratamiento de la DRFQ. Esto se debe no solo a la importancia de la insulina en la DRFQ sino a que no hay datos suficientes como para recomendar el uso de otros tratamientos para la diabetes¹⁶⁶ y preocupan los efectos secundarios. Puede que surjan nuevos datos que respalden el uso de medicamentos no insulínicos en circunstancias bien definidas.^{167,168} No obstante, solo hay una cantidad limitada de estudios sobre el tema que sirven de guía a la práctica clínica.

El ensayo CFRDT22 asignó aleatoriamente a PwCF adultos, con IPG o con DRFQ y sin hiperglucemia en ayunas, para recibir antes de las comidas varias inyecciones por día de insulina aspart, el secretagogo de insulina oral repaglinida o un placebo oral. El IMC se mantuvo por debajo del nivel óptimo en la rama del placebo, aumentó temporalmente en la rama de repaglinida y exhibió un aumento sostenido en la rama de insulina. En cierta manera en contraposición, los resultados de un estudio europeo en varios centros más reciente (que comparó múltiples inyecciones diarias de

Tabla 4. Principios de la insulino terapia en la DRFQ.

Principios generales	<ul style="list-style-type: none"> Las personas con DRFQ suelen requerir entre 0.5 y 0.8 unidades de insulina por kg de peso corporal por día cuando su estado de salud es el habitual. Puede que se necesite mucho más en situaciones de estrés, enfermedad, momentos de consumo de glucocorticoides sistémicos o la pubertad. Debido a los efectos catabólicos de la insuficiencia insulínica, el objetivo es dar a la persona tanta insulina como se pueda tolerar de manera segura sin provocar hipoglucemia. Elegir el régimen de insulina que mejor se adapte al estilo de vida de la persona y que satisfaga las necesidades de su manejo de la FQ.
Insulina basal	<ul style="list-style-type: none"> En general, el objetivo es de aproximadamente 0.25 U por kg de peso corporal para 24 horas; empezar con la mitad de esta dosis e ir aumentando de a poco basándose en los niveles de glucemia en ayunas.
Cobertura de comidas	<ul style="list-style-type: none"> Una dosis inicial común es de entre 0.5 y 1 U de insulina de acción rápida por cada 15 g de carbohidratos consumidos. Tal vez sean necesarias plumas de insulina o jeringas que administren medias unidades. La dosis se ajusta en incrementos de 0.5 U por cada 15 g de carbohidratos para alcanzar los objetivos de NG posprandial a las 2 horas. Para las personas muy jóvenes o quienes estén inseguros de lo que van a comer porque tienen náuseas o gastroparesia, puede que sea necesario administrar la dosis inmediatamente después de la comida (aunque siempre es mejor hacerlo antes, si fuera posible, para reducir la hiperglucemia posterior a la comida). Las personas con DRFQ sin hiperglucemia en ayunas podrían manejarse solo con insulina antes de las comidas, o solo con insulina basal, o con ambas cosas (dependiendo de los factores individuales, incluyendo los hábitos de alimentación).
Dosis de corrección (sensibilidad)	<ul style="list-style-type: none"> La corrección previa a las comidas suele empezar con 0.5 a 1 U de insulina de acción rápida por cada 2.8 mmol/l (50 mg/dl) por encima de los 8.3 mmol/l (150 mg/dl) y se debe ajustar según sea necesario.
Cobertura de alimentación por goteo durante toda la noche	<ul style="list-style-type: none"> Alimentación enteral (por goteo) durante toda la noche: Las instancias de alimentación de 8 horas se pueden tratar con una combinación de dosis única de insulina regular/soluble más insulina intermedia NPH (protamina neutra de Hagedorn) o detemir. La insulina regular cubre la primera mitad de la instancia de alimentación y la NPH la segunda. Las instancias de alimentación de 12 horas se pueden cubrir con insulina detemir. Dosis inicial: Calcular el total de gramos de carbohidratos de la comida, determinar la dosis total de insulina basándose en la proporción entre insulina y carbohidratos (por lo general 0.5-1 unidad por cada 15 g) y administrar la mitad de eso como insulina regular y la otra mitad como insulina NPH para una instancia de alimentación de 8 horas o el 100 % de la dosis como detemir para una instancia de alimentación de 12 horas. Los NG 4 horas después de empezar a administrar el alimento se usan para ajustar la dosis de insulina regular, y los del final de la instancia de alimentación se usan para ajustar la dosis de insulina NPH. Si se usa detemir, se usa el NG al final de la instancia de alimentación para ajustar la dosificación de insulina. De vez en cuando, también se necesita un poquito de insulina de acción rápida al principio, para corregir. Hay que pensar en esto como si fuera una "comida de larga duración". No sustituye la insulina basal y las personas solo deben tomarla cuando reciban alimentación durante toda la noche.
Atención limitada en un entorno de recursos escasos	<ul style="list-style-type: none"> Cuando no haya análogos de insulina disponibles, se pueden usar la insulina NPH (isófana) e insulina regular/soluble para tratar la DRFQ, pero hay que tener cuidado de evitar una hipoglucemia posprandial tardía. Un régimen posible es insulina NPH en el momento de irse a la cama e insulina regular con el desayuno, el almuerzo y la cena, en una persona que consume tres comidas y tres bocadillos por día. Cuando se usa insulina NPH/regular para una terapia de múltiples dosis de insulina (MDI), 2/3 del total de la dosis diaria (TDD) se administra de mañana, y 2/3 de eso será insulina NPH y 1/3 será insulina regular. El otro tercio de la TDD se administrará de noche; la mitad será NPH y la otra mitad será regular. El TDD se calcula como se enumeró en los principios generales anteriormente mencionados. La NPH dura 8 horas y hace un pico marcado a las 4 horas. Por lo tanto, una persona que reciba tratamiento con NPH debe almorzar y comer un bocadillo adecuado antes de irse a dormir; de lo contrario, corre un riesgo importante de sufrir una hipoglucemia grave. A menudo, en entornos de bajos recursos, la disponibilidad de tiras de prueba para control de NG es limitada. El objetivo es hacer pruebas con la mayor frecuencia posible, variando el tiempo entre lecturas en ayunas y posprandiales a las 2 horas, para intentar obtener una muestra representativa de lo bien que están funcionando las dosis de insulina.

Abreviaturas: DRFQ = diabetes relacionada con la fibrosis quística, FQ = fibrosis quística, NPH = insulina con protamina neutra de Hagedorn.

insulina regular con repaglinida tanto en niños como en adultos con FQ) no encontró ninguna diferencia en la HbA1c, el IMC, la función pulmonar o eventos adversos después de 2 años.¹⁶⁷ Estos resultados deben interpretarse con cuidado.¹⁶⁹ En ambos ensayos comparativos aleatorizados,^{167,170} el índice de abandono fue alto (alrededor del 20 % a los 12 meses), la dosis de insulina no se reportó¹⁷⁰ ni fue variable¹⁶⁷ y los resultados de las ramas tratadas con insulina podrían haberse visto afectadas de manera negativa por la dosificación inadecuada y el uso infraóptimo de la insulina. Una reciente revisión de Cochrane concluyó que no había aún evidencia concluyente respecto a que algún agente tuviera, actualmente, una ventaja clara respecto a otro tratamiento de la DRFQ.¹⁶⁸

No obstante, hay preocupaciones teóricas admisibles respecto a los tratamientos no insulínicos. Es posible que los secretagogos de la insulina aceleren la pérdida de células beta si ya estuvieran sometidas a estrés.¹⁷¹ Es poco probable que los agentes que reducen la resistencia a la insulina sean eficaces en la DRFQ, porque la resistencia a la insulina no es la etiología principal de la DRFQ, si bien esto tiene posibilidad de cambiar si los índices de obesidad siguen aumentando con el tratamiento HEMT. Además, los sensibilizadores a la insulina actualmente disponibles podrían ser especialmente inaceptables para la población con FQ, debido a los efectos secundarios gastrointestinales (metformina) y a la osteoporosis (tiazolidinedionas); las PcFQ ya corren más riesgo que el resto de padecer esas dolencias. Hay estudios en curso (NCT01851694) de agentes miméticos de incretina, como los agonistas del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1) o los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), y hay estudios pequeños que muestran que los agonistas de GLP-1 aumentan la secreción de insulina en las PcFQ con intolerancia a la glucosa.¹⁷² No obstante, un ensayo comparativo aleatorizado sobre el efecto de la sitagliptina (un inhibidor de la DPP-4) sobre la función de los islotes en PcFQ con insuficiencia pancreática y tolerancia anormal a la glucosa no descubrió ninguna mejoría en las fluctuaciones de glucosa relacionadas con las comidas ni en la respuesta a la insulina.¹⁷³

10.4 Tratamiento de las PcFQ con tolerancia anormal a la glucosa

Hay estudios pequeños no comparativos que sugieren que las personas con IPG podrían beneficiarse de la insulino terapia.^{159,174-176} Sin embargo, no existen datos definitivos sobre los beneficios de la insulino terapia para las PcFQ sin un diagnóstico de diabetes. Esto se ha identificado como una pregunta de investigación de prioridad alta,⁵ y hay dos estudios grandes en marcha, en EE. UU. y en Australia (“CF-IDEA Trial”, [clinicaltrials.gov: NCT01100892](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01100892) y “El impacto de la insulino terapia sobre la regeneración de proteínas en pacientes prediabéticos con fibrosis quística”, [clinicaltrials.gov: NCT02496780](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02496780)), para abordar este asunto.

También hay estudios pequeños y sin comparación, e informes de casos, que reportan el efecto del secretagogo de insulina oral tolbutamida en niños con FQ y tolerancia normal a la glucosa¹⁷⁷ que muestran una mejor homeostasis de la glucosa, mejor crecimiento lineal y una masa corporal más magra, y la sulfonilurea glipizida¹⁷⁸ mostró una mejoría de la A1c y una reducción de la glucosa en orina pero ningún cambio en el IMC.

11. CALIDAD DE VIDA Y PERSPECTIVAS DE LAS PERSONAS CON FQ

Un diagnóstico de DRFQ complica el manejo médico de una afección que ya de por sí es compleja, porque aumenta las exigencias del tratamiento; además, en las personas que tienen una función pulmonar notoriamente mejorada gracias al HEMT, esta podría convertirse en la principal enfermedad crónica que deben manejar.

La bibliografía informa sobre efectos irregulares de la DRFQ sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS). Un estudio de Tierney et ál. (2008) descubrió que la hipoglucemia en los casos de DRFQ no presentaba diferencias en la CdVRS en comparación con la DT1, pese a que los índices de hipoglucemia eran similares.¹⁷⁹ De manera similar, Havermans et ál.¹⁸⁰ no encontraron ninguna asociación entre la DRFQ y la carga del tratamiento, y Dill et ál. descubrieron que la DRFQ no era un factor de predicción relevante de la CdVRS.¹⁸¹ Por el contrario, Kwong et ál. identificaron una asociación negativa importante entre los distintos patrones glucémicos y la carga del tratamiento, donde el empeoramiento de la glucemia se asoció con una mayor carga del tratamiento.¹⁸² Además, Abbott et ál.¹⁸³ siguieron a 234 participantes de entre 14 y 48 años de edad durante un período de 12 años y descubrieron que un diagnóstico de DRFQ era importante en más de la mitad de los ámbitos de la CdVRS. Se necesitan más estudios longitudinales a gran escala para evaluar mejor el efecto agregado de una segunda enfermedad crónica sobre la salud mental de estas personas, la carga del manejo de estas y la calidad de vida. Sin embargo, los profesionales deben estar siempre conscientes de los posibles efectos negativos del diagnóstico sobre el bienestar general de las personas con DRFQ.

Referencias:

- Ibarra-Gonzalez I, Campos-García FJ, Herrera-Perez LDA, et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. Sep 2018;25(3):119-125. doi:10.1177/0969141317722808
- Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):311-6. doi:10.2337/dc09-1215
- 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*. Sep 2000;162(3 Pt 1):891-5. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9904075
- Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 15 2015;191(2):194-200. doi:10.1164/rccm.201403-0576OC
- Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. Dec 2010;33(12):2697-708. doi:33/12/2697 [pii]10.2337/dc10-1768
- Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. Sep 9 1995;311(7006):655-9.
- Chan CL, Hope E, Thurston J, et al. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring-Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. Jul 2018;41(7):1406-1413. doi:10.2337/dc17-2419
- Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. May 1991;118(5):715-23. doi:10.1016/s0022-3476(05)80032-0
- Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Nov 2015;14(6):792-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.02.009
- Moreau F, Weiller MA, Rosner V, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res*. Jul 2008;40(7):502-6. doi:10.1055/s-2008-1062723
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. Jul 2004;21(7):691-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01219.x
- O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. Jun 2009;32(6):1020-2. doi:dc08-1925 [pii]10.2337/dc08-1925
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545. doi:10.1371/journal.pone.0081545
- Frohner BI, Ode KL, Moran A, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Dec 2010;33(12):2660-4. doi:10.2337/dc10-0613
- Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. May 2007;30(5):1056-61. doi:10.2337/dc06-1576
- Piona C, Volpi S, Zusi C, et al. Glucose Tolerance Stages in Cystic Fibrosis Are Identified by a Unique Pattern of Defects of Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 25 2021;106(4):e1793-e1802. doi:10.1210/clinem/dgaa932
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. High variability in oral glucose tolerance among 1,128 patients with cystic fibrosis: a multicenter screening study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112578. doi:10.1371/journal.pone.0112578
- Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. Apr 2010;156(4):613-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.019
- Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. Aug 2005;106(2):367-75. doi:10.1097/01.AOG.0000172421.04007.74
- Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):321-327. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.009
- Foundation CF. 2020 Annual Data Report - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021;
- 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*. Sep 2009;32(9):1626-31. doi:10.2337/dc09-0586
- Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. Mar 1984;15(3):278-84. doi:10.1016/s0046-8177(84)80191-4
- Lohr M, Goertchem P, Nizze H, et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414:179-185.
- Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 1996;81(3):1267-72. doi:10.1210/jcem.81.3.8772610
- Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq JP, Powers AC, Aguilar-Bryan L. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. Dec 8 2017;7(1):17231. doi:10.1038/s41598-017-17404-z
- Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. Apr 19 2018;3(8) doi:10.1172/jci.insight.98240
- Hull RL, Gibson RL, McNamara S, et al. Islet Interleukin-1beta Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to beta-Cell Failure. *Diabetes Care*. Apr 2018;41(4):823-830. doi:10.2337/dc17-1387
- Gottlieb PA, Yu L, Babu S, et al. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care*. Aug 2012;35(8):e57. doi:10.2337/dc11-2327
- Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Apr 2008;152(4):540-5, 545 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025
- Holl RW, Wolf A, Thon A, et al. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Aug 1997;25(2):188-93. doi:10.1097/00005176-199708000-00010
- Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. Feb 1993;82(2):150-4. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12628.x
- De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *European journal of pediatrics*. Apr 1991;150(6):403-6. doi:10.1007/bf02093718
- Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. Jul 2011;165(1):69-76. doi:10.1530/EJE-10-1003
- Hamdi I, Payne SJ, Barton DE, et al. Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes mellitus. *Clinical genetics*. Apr 1993;43(4):186-9. doi:10.1111/j.1399-0004.1993.tb04445.x
- Yi Y, Norris AW, Wang K, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2016;194(8):974-980. doi:10.1164/rccm.201512-2518OC
- Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, et al. Reduced beta-Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. Jan 2017;66(1):134-144. doi:10.2337/db16-0394
- Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 1994;41(2):217-23.
- Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. Aug 1994;43(8):1020-6. doi:10.2337/diab.43.8.1020
- Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes*. May 1999;48(5):1082-7. doi:10.2337/diabetes.48.5.1082
- Cucinotta D, De Luca F, Gigante A, et al. No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. Mar 1994;130(3):253-8. doi:10.1530/eje.0.1300253
- Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion capacity. *J Cyst Fibros*. Jul 2019;18(4):551-556. doi:10.1016/j.jcf.2019.01.009

43. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Dec 2021;26:100276. doi:10.1016/j.jcte.2021.100276
44. Lam AN, Aksit MA, Vecchio-Pagan B, et al. Increased expression of anion transporter SLC26A9 delays diabetes onset in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. Jan 2 2020;130(1):272-286. doi:10.1172/JCI129833
45. Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. Oct 11 2016;24(4):593-607. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.020
46. Baron M, Veres A, Wolock SL, et al. A Single-Cell Transcriptomic Map of the Human and Mouse Pancreas Reveals Inter- and Intra-cell Population Structure. *Cell Syst*. Oct 26 2016;3(4):346-360 e4. doi:10.1016/j.cels.2016.08.011
47. Sun X, Yi Y, Xie W, et al. CFTR Influences Beta Cell Function and Insulin Secretion Through Non-Cell Autonomous Exocrine-Derived Factors. *Endocrinology*. Oct 1 2017;158(10):3325-3338. doi:10.1210/en.2017-00187
48. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, Flodstrom-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. May 28 2014;12:87. doi:10.1186/1741-7015-12-87
49. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Sep 13 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
50. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, et al. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 1 2019;199(3):342-351. doi:10.1164/rccm.201806-10180C
51. Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):68-79. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.015
52. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Sep 2020;19(5):712-716. doi:10.1016/j.jcf.2020.03.002
53. Moheet A, Beisang D, Zhang L, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy fails to increase insulin secretion in F508del/F508del CF patients. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):333-338. doi:10.1016/j.jcf.2020.09.001
54. Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):205-212. doi:10.1016/j.jcf.2021.02.003
55. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. Sep 2009;52(9):1858-65. doi:10.1007/s00125-009-1436-2
56. Aksit MA, Pace RG, Vecchio-Pagan B, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Have Extensive Overlap With Type 2 Diabetes and Related Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1 2020;105(5):doi:10.1210/clinem/dgz102
57. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*. Oct 2013;62(10):3627-35. doi:10.2337/db13-0510
58. Derbel S, Doumague C, Hubert D, et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Jan 2006;5(1):47-51. doi:10.1016/j.jcf.2005.09.011
59. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. Jun 2001;50(6):1336-43. doi:10.2337/diabetes.50.6.1336
60. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of pre-diabetics and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. Aug 2001;90(8):860-7.
61. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. Nov 2011;17(6):467-72. doi:10.1097/MCP.0b013e32834b8bdb
62. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study. *Intern Med J*. Jun 2009;39(6):384-8. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01786.x
63. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med*. Aug 2012;29(8):e159-62. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x
64. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant*. Dec 2005;19(6):773-8. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00420.x
65. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. May 2005;146(5):681-7. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.039
66. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Mar 1988;112(3):373-7. doi:10.1016/s0022-3476(88)80315-9
67. Rosenecker J, Hofer R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res*. Aug 27 2001;6(8):345-50.
68. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Sep 2005;28(9):2141-4. doi:10.2337/diacare.28.9.2141
69. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. Jul 2005;28(7):1581-7. doi:10.2337/diacare.28.7.1581
70. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, McCoy KS, O'Dorisio TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. Oct 1996;64(4):608-14. doi:10.1093/ajcn/64.4.608
71. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics*. Mar 1998;101(3 Pt 1):433-7. doi:10.1542/peds.101.3.433
72. Moran A, Basu R, Milla C, Jensen MD. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult cystic fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. Nov 2004;53(11):1467-72. doi:10.1016/j.metabol.2004.06.015
73. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Apr 2007;6(2):101-9. doi:10.1016/j.jcf.2006.03.009
74. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros*. Sep 2008;7(5):373-84. doi:10.1016/j.jcf.2008.01.004
75. Suratwala D, Chan JS, Kelly A, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax*. Jul 2011;66(7):574-8. doi:10.1136/thx.2010.142141
76. Hunt WR, Zughaier SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Jan 1 2014;306(1):L43-9. doi:10.1152/ajplung.00224.2013
77. Bengtson CD, He J, Kim MD, Salathe MA. Cystic Fibrosis-related Diabetes Is Associated with Worse Lung Function Trajectory despite Ivacaftor Use. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2021;204(11):1343-1345. doi:10.1164/rccm.202104-1060LE
78. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. Dec 2006;29(12):2660-3. doi:10.2337/dc06-0654
79. Roberts R, Speight L, Lee J, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales -- a real eye opener. *J Cyst Fibros*. Mar 2015;14(2):282-4. doi:10.1016/j.jcf.2014.07.014
80. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2011;184(10):1147-52. doi:10.1164/rccm.201105-0932OC
81. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med*. May 8 2006;6:9. doi:10.1186/1471-2466-6-9
82. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*. Oct 2000;118(4):1063-8. doi:10.1378/chest.118.4.1063
83. Perrin FM, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med*. Jul 2010;103 Suppl 1:S44-8. doi:10.1258/jrsm.2010.s11010
84. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):139-145. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.004
85. Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros*. May

- 27 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.05.002
86. Logue C, Smith C, Nath N, Beynon J, Tofeek K, Brennan AL. Prevalence of hypertension in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19:S40.
 87. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Elastic aortic properties in cystic fibrosis adults without cardiovascular risk factors: A case-control study. *Echocardiography*. Jun 2019;36(6):1118-1122. doi:10.1111/echo.14375
 88. Hull JH, Ansley L, Bolton CE, et al. The effect of exercise on large artery haemodynamics in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2011;10(2):121-7. doi:10.1016/j.jcf.2010.12.001
 89. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. Jun 2002;75(6):1005-11. doi:10.1093/ajcn/75.6.1005
 90. Georgiopolou VV, Denker A, Bishop KL, et al. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology*. Jul 2010;15(5):823-9. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01771.x
 91. Ishimo MC, Belson L, Ziai S, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. May 2013;12(3):271-6. doi:10.1016/j.jcf.2012.08.012
 92. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. Feb 2011;30(2):188-93. doi:10.1016/j.healun.2010.08.024
 93. Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia*. Jun 2021;64(6):1332-1341. doi:10.1007/s00125-021-05423-5
 94. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2022;21(2):265-271. doi:10.1016/j.jcf.2021.11.012
 95. Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, Landvik S, McNamara J. The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: A CF patient registry study. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):316-320. doi:10.1016/j.jcf.2019.07.010
 96. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros*. Nov 2018;17(6):783-790. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
 97. Elidottir H, Diemer S, Eklund E, Hansen CR. Abnormal glucose tolerance and lung function in children with cystic fibrosis. Comparing oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring. *J Cyst Fibros*. Sep 2021;20(5):779-784. doi:10.1016/j.jcf.2021.01.002
 98. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis—do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros*. Mar 2004;3(1):1-7. doi:10.1016/j.jcf.2003.12.002
 99. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol*. Dec 2009;44(12):1223-5. doi:10.1002/ppul.21127
 100. Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Masters IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mar 2002;56(3):383-9. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01484.x
 101. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol*. Jan 2015;50(1):35-41. doi:10.1002/ppul.23033
 102. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. Nov 7 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
 103. Armaghianian N, Hetherington J, Parameswaran V, et al. Hypoglycemia in cystic fibrosis during an extended oral glucose tolerance test. *Pediatr Pulmonol*. Dec 2020;55(12):3391-3399. doi:10.1002/ppul.25081
 104. Kilberg MJ, Harris C, Sheikh S, et al. Hypoglycemia and Islet Dysfunction Following Oral Glucose Tolerance Testing in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 1 2020;105(10):3179-89. doi:10.1210/clinem/dgaa448
 105. Aitken ML, Szkudlinska MA, Boyko EJ, Ng D, Utschneider KM, Kahn SE. Impaired counterregulatory responses to hypoglycaemia following oral glucose in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia*. May 2020;63(5):1055-1065. doi:10.1007/s00125-020-05096-6
 106. Armaghianian N, Markovic TP, Brand-Miller JC, Bye PTP, Moriarty CP, Steinbeck KS. Hypoglycemia in cystic fibrosis: An analysis of a single centre adult cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros*. Jul 2018;17(4):542-547. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.015
 107. Gaines H, Jones KR, Lim J, Medhi NF, Chen S, Scofield RH. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. Jun 2021;35(6):107845. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107845
 108. Radike K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2011;34(4):e43. doi:10.2337/dc10-2286
 109. Mannik LA, Chang KA, Annoh PQK, et al. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adults with cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. Jul 2018;17(4):536-541. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.009
 110. Lannig S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr*. Jan 1994;83(1):72-7.
 111. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
 112. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration*. 2008;76(2):181-6. doi:10.1159/000110206
 113. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr*. Aug 1994;83(8):849-53.
 114. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
 115. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros*. Jan 2014;13(1):80-5. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.001
 116. Reynaud Q, Rabilloud M, Roche S, et al. Glucose trajectories in cystic fibrosis and their association with pulmonary function. *J Cyst Fibros*. May 2018;17(3):400-406. doi:10.1016/j.jcf.2017.09.010
 117. Nguyen CQT, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: Trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Jan 4 2021;31(1):277-285. doi:10.1016/j.numecd.2020.07.044
 118. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. Nov 2010;11(7):487-92. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x
 119. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, et al. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care*. Nov 2012;35(11):e78. doi:10.2337/dc12-0459
 120. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:673539. doi:10.3389/fendo.2021.673539
 121. Chan CL, Pyle L, Vigers T, Zeitler PS, Nadeau KJ. Full The Relationship between Continuous Glucose Monitoring and OGTT in Youth and Young Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 19 2021;doi:10.1210/clinem/dgab692
 122. Nyirjesy SC, Sheikh S, Hadjiladias D, et al. beta-Cell secretory defects are present in pancreatic insufficient cystic fibrosis with 1-hour oral glucose tolerance test glucose ≥ 155 mg/dL. *Pediatr Diabetes*. Nov 2018;19(7):1173-1182. doi:10.1111/pedi.12700
 123. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr Pulmonol*. Oct 2015;50(10):963-9. doi:10.1002/ppul.23237
 124. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Feb 2011;34(2):292-5. doi:10.2337/dc10-1604
 125. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. Feb

- 2010;33(2):221-6. doi:dc09-1492 [pii]10.2337/dc09-1492
126. Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. *Acta Diabetol.* Jun 2016;53(3):359-66. doi:10.1007/s00592-015-0791-3
 127. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2020;19(2):305-309. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.005
 128. Potter KJ, Reynaud Q, Boudreau V, et al. Combined Indeterminate and Impaired Glucose Tolerance Is a Novel Group at High Risk of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 27 2021;106(10):e3901-e3910. doi:10.1210/clinem/dgab384
 129. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, et al. Delayed glucose peak and elevated 1-hour glucose on the oral glucose tolerance test identify youth with cystic fibrosis with lower oral disposition index. *J Cyst Fibros.* Sep 11 2020;2111. doi:10.1016/j.jcf.2020.08.020
 130. Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* Sep 2021;20(5):803-809. doi:10.1016/j.jcf.2020.11.022
 131. Boudreau V, Reynaud Q, Denis A, et al. Impact of 1h oral glucose tolerance test on the clinical status of adult cystic fibrosis patients over a 4-year period. *PLoS One.* 2021;16(3):e0246897. doi:10.1371/journal.pone.0246897
 132. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. *Can J Diabetes.* Feb 2019;43(1):13-18. doi:10.1016/j.jcjd.2018.04.008
 133. Coriati A, Elisha B, Virassamynaik S, et al. Diagnosis of cystic fibrosis-related glucose abnormalities: Can we shorten the standard oral glucose tolerance test? *Appl Physiol Nutr Metab.* Dec 2013;38(12):1254-9. doi:10.1139/apnm-2013-0022
 134. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults. *Can J Diabetes.* Apr 2019;43(3):161-162. doi:10.1016/j.jcjd.2018.11.005
 135. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax.* Jan 1999;54(1):40-3. doi:10.1136/thx.54.1.40
 136. Sheikh S, Localio AR, Kelly A, Rubenstein RC. Abnormal glucose tolerance and the 50-gram glucose challenge test in Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Jan 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.01.003
 137. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Nadeau KJ, Zeitler PS, Chan CL. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes.* Dec 2019;20(8):1080-1086. doi:10.1111/pedi.12914
 138. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2016;15(2):258-60. doi:10.1016/j.jcf.2016.02.005
 139. Darukhanavala A, Van Dessel F, Ho J, Hansen M, Kremer T, Alfego D. Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250036. doi:10.1371/journal.pone.0250036
 140. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* Jan 2000;23(1):126.
 141. Wagener JS, McNeill GC, Taussig LM, Corrigan JJ, Lemen R. Ferrokinetic and hematologic studies in cystic fibrosis patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* Summer 1983;5(2):153-60.
 142. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov 29 2021;doi:10.1210/clinem/dgab857
 143. Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, et al. Glycated Hemoglobin as a First-line Screening Test for Cystic Fibrosis-Related Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Children With Cystic Fibrosis: A Validation Study. *Can J Diabetes.* Dec 2021;45(8):768-774. doi:10.1016/j.jcjd.2021.03.005
 144. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2016;15(2):251-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.013
 145. Kinnaird KE, Sauerwein TJ. Lack of correlation between 1,5-anhydroglucitol assay and oral glucose tolerance test in patients with cystic fibrosis. *Endocr Pract.* Mar-Apr 2010;16(2):167-70. doi:10.4158/EP09149.OR
 146. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros.* Mar 23 2018;doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
 147. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* Feb 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.02.009
 148. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* Jul 2014;13(4):478-84. doi:10.1016/j.jcf.2013.11.005
 149. Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE, et al. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Nov 2019;18(6):869-873. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.010
 150. Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol.* Dec 2012;120(6):1394-9. doi:http://10.1097/AOG.0b013e31826d7eca10.1097/aog.0b013e31826d7eca
 151. Oxman R, Roe AH, Jagdeesh U, Putman MS. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* Mar 2022;27:100289. doi:10.1016/j.jcte.2021.100289
 152. Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, Blackman SM, Kelly A. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Oct 2019;18 Suppl 2:S111-S119. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.019
 153. Freeman AJ, Sellers ZM, Mazariegos G, et al. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. *Liver Transpl.* Apr 2019;25(4):640-657. doi:10.1002/lt.25421
 154. Hasan S, Soltman S, Wood C, Blackman SM. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol.* Mar 2022;27:100287. doi:10.1016/j.jcte.2021.100287
 155. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Mar 2020;8(3):226-238. doi:10.1016/S2213-8587(19)30412-7
 156. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, et al. Does beta-Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care.* Aug 2016;39(8):1338-44. doi:10.2337/dc16-0020
 157. Skolnik K, Levy RD, Wilcox PG, Quon BS. Coronary artery disease in cystic fibrosis: An emerging concern? *J Cyst Fibros.* Nov 2016;15(6):e70-e71. doi:10.1016/j.jcf.2016.09.010
 158. Foundation CF. 2020 Annual Data Report 2021. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*
 159. Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM.* 2011;24(7-8):449-54. doi:10.1515/jpem.2011.050
 160. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care.* Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
 161. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes.* Jun 2013;14(4):295-8. doi:10.1111/pedi.12014
 162. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* May 2009;8(3):174-8. doi:10.1016/j.jcf.2008.12.001
 163. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elemaxcaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2022;21(2):258-263. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
 164. Sherwood JS, Jafri RZ, Balliro CA, et al. Automated glycemic control with the bionic pancreas in cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study. *J Cyst Fibros.* Jan 2020;19(1):159-161. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.002
 165. Grover P, Thomas W, Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2008;7(2):134-6. doi:10.1016/j.

- jcf.2007.07.004
166. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*. Apr 18 2016;4:Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub4
 167. Ballmann M, Hubert D, Assaël BM, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Feb 2018;6(2):114-121. doi:10.1016/s2213-8587(17)30400-x
 168. Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews*. Oct 19 2020;10(10):Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub5
 169. Moran A. Cystic-fibrosis-related diabetes: time for oral drugs? *Lancet Diabetes Endocrinol*. Feb 2018;6(2):85-87. doi:10.1016/s2213-8587(17)30407-2
 170. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
 171. Aston-Mourney K, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia*. Apr 2008;51(4):540-5. doi:10.1007/s00125-008-0930-2
 172. Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Eiel JN, et al. Effects of GLP-1 and GIP on Islet Function in Glucose Intolerant, Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis. *Diabetes*. Jul 7 2022;doi:10.2337/db22-0399
 173. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 18 2021;106(9):2617-2634. doi:10.1210/clinem/dgab365
 174. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest*. Mar 2006;29(3):RC1-4. doi:10.1007/bf03345538
 175. Hameed S, Morton JR, Field PI, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Archives of disease in childhood*. May 2012;97(5):464-7. doi:10.1136/adc.2010.204636
 176. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatric Diabetes*. May 2009;10(3):162-167. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x
 177. Zipf WB, Kien CL, Horswill CA, McCoy KS, O'Dorisio T, Pinyer BL. Effects of tolbutamide on growth and body composition of nondiabetic children with cystic fibrosis. *Pediatric research*. Oct 1991;30(4):309-14. doi:10.1203/00006450-199110000-00004
 178. Culler FL, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Meacham LR. Glipizide treatment of patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Apr 1994;18(3):375-8. doi:10.1097/00005176-199404000-00021
 179. Tierney S, Webb K, Jones A, et al. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia. *Chronic Illn*. Dec 2008;4(4):278-88. doi:10.1177/1742395308094240
 180. Havermans T, Vreys M, Proesmans M, De Boeck C. Assessment of agreement between parents and children on health-related quality of life in children with cystic fibrosis. *Child Care Health Dev*. Jan 2006;32(1):1-7. doi:10.1111/j.1365-2214.2006.00564.x
 181. Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM, Sawicki GS. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest*. Sep 2013;144(3):981-989. doi:10.1378/chest.12-1404
 182. Kwong E, Desai S, Chong L, et al. The impact of cystic fibrosis-related diabetes on health-related quality of life. *J Cyst Fibros*. Sep 2019;18(5):734-736. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.007
 183. Abbott J, Morton AM, Hurley MA, Conway SP. Longitudinal impact of demographic and clinical variables on health-related quality of life in cystic fibrosis. *BMJ Open*. May 19 2015;5(5):e007418. doi:10.1136/bmjopen-2014-007418

12. COMPLEMENTO

12.1 Experiencias personales de jóvenes con DRFQ

La bibliografía que evalúa específicamente la CdVRS entre niños y jóvenes con DRFQ es bastante escasa. La inclusión de las experiencias vividas por las personas con DRFQ proporciona a los profesionales de la salud conocimiento sobre las complejidades, los desafíos y las soluciones a esos desafíos que enfrentan las PcFQ que tienen DRFQ. Estas historias se presentan a través de la perspectiva del automanejo que, cuando sea posible, tiene en cuenta la crianza y la experiencia de vida de una persona para lograr entender por qué eligen manejar su DRFQ de la manera que lo hacen y cómo afecta esta comorbilidad adicional la calidad de sus vidas cotidianas. Agradecemos la generosidad de estas personas al compartir sus historias con nosotras.

12.2 Persona 1 (EE. UU.)

La persona 1 es una mujer adolescente con DRFQ, que maneja su enfermedad con una bomba de insulina en lazo parcialmente cerrado y un sensor. Dice: “[La DRFQ] ha sido una verdadera lucha, y todavía lo es. Te acostumbras, y aprendes a vivir con ella”. En cuanto a la bomba y el sensor, dice que le hicieron la vida mucho más fácil, “sin más pinchazos ni nada de eso, y pudiendo siempre ver el nivel de glucosa”. También quiso compartir con otras PcFQ que puede que ya tengan diabetes, o no todavía, lo siguiente: “Va a ser difícil y no querrás hacerte cargo, pero si lo haces, te sentirás mejor”.

12.3 Persona 2 [Australia]

La persona 2 es una mujer adolescente, Bella, que vive en una granja en el sur de Australia. A los 9 años le diagnosticaron DRFQ durante una hospitalización programada para optimizar la FQ luego de un deterioro gradual de su función pulmonar y de su peso. En aquel momento, tenía menos edad de la recomendada para la evaluación de DRFQ de rutina. Durante la hospitalización le dijeron que probablemente tuviera DRFQ, y le pidieron que bebiera “un líquido asqueroso que tenía sabor como a limonada, pero fea” (bebida para la TTOG). Dicho con sus propias palabras, le dijeron que tenía “diabetes” y sintió que “su vida había cambiado para siempre”. La DRFQ la asustó, cosa que nunca hizo la FQ. Ahora con 14 años, comenta: “Presto atención a lo que como y pienso en si la comida tiene carbohidratos” (a Bella no le enseñaron formalmente a contar carbohidratos). “Me inyecto insulina cuatro veces al día, cuando me acuerdo” y “uso mi monitor de NG continuo para controlar mis niveles de glucosa”. También dice que usar esta nueva tecnología es “fantástico, porque lo tengo sujeto al brazo y recibo los datos de las lecturas en el teléfono”. Luego nos dice que no le gustaba cuando tenía que pincharse el dedo para analizar sus niveles de glucosa, y que se puso muy contenta cuando su educador en diabetes y su endocrinólogo le sugirieron la nueva tecnología.