

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
U.M.A.E. GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
DELEGACION NORTE DEL D.F.

**"ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS
CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. TAVITA CAZARES GOMEZ

ASESOR

DR. HECTOR MANUEL CARDENAS TIRADO

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. BLANCA ESTELA AGUILAR HERRERA

MEXICO, D.F. AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e Investigación en Salud
U.M.A.E. General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dr. Héctor Manuel Cárdenas Tirado
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica
U.M.A.E. "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dra. Blanca Escobedo Aguilar Herrera
Asesor Metodológico
Médico Adscrito al Servicio de Endocrinología Pediátrica
U.M.A.E. General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"



Dra. Tavitá Cázarez Gómez
Médico Residente de Endocrinología Pediátrica
U.M.A.E. General "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"

AGRADECIMIENTOS

A Dios, quien me ha dado fuerzas y bendiciones para continuar.

A mis Padres por el apoyo incondicional que me han brindado en todo momento.

Xavier, eres lo más importante en mi vida, te amo.

Al pequeño tesoro, espero que un día puedas comprender los motivos del porqué no estoy contigo.

Dr Cárdenas, gracias por su paciencia, comprensión y por permitir formarme en su servicio.

Dr Agustín Guzmán, Dra Cecilia Gutiérrez, Dra Luz Elena Bravo, Dra Lorena Lizamaga y Dra Patricia Montero muchas gracias por brindarme de su conocimiento día a día.

Dra Blanca Aguilar sin usted no hubiera sido posible culminar este trabajo, Gracias por compartir sus conocimientos cada día.

IMSS: Gracias por la oportunidad de formarme como médico especialista en uno de los mejores

INDICE

Resumen.....	5
Marco Teórico	7
Metodología	14
Resultados.....	16
Discusión	18
Conclusiones.....	20
Cuadros y Figuras	21- 22
Anexos	23 - 24
Bibliografía.....	25

RESUMEN

MARCO TEÓRICO: La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más letal en la población caucásica con una incidencia de 1 en 2,500 recién nacidos vivos. En los 50's, la expectativa de vida para pacientes con fibrosis quística era menor de 1 año, mientras en el 2001 la sobrevivencia para estos pacientes, de acuerdo al registro de la fundación para pacientes con fibrosis quística es de 33.4 años. La Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) es la principal comorbilidad reportada en el registro de la fundación para pacientes con fibrosis quística y su prevalencia aumenta con la edad. Más del 30% de pacientes con (FQ) tienen diabetes a la edad de 30 años. La historia natural de la DRFQ no está clara y puede ser confundida con otras alteraciones, como mala absorción, bajo peso e infección. Las anomalías en el metabolismo de la glucosa y la presencia de deterioro clínico pueden estar presentes años antes del diagnóstico de diabetes clínica. El cuadro clínico de la Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) presenta características tanto de Diabetes tipo 1 y 2. La curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) es considerada el "estándar de oro" en el diagnóstico de la diabetes relacionada a fibrosis quística e intolerancia a la glucosa. Basados en los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), los criterios diagnósticos para la DRFQ son los mismos que para cualquier otro tipo de diabetes. Dada la importancia clínica del diagnóstico oportuno de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en este grupo de pacientes, consideramos adecuado valorar el comportamiento de las mismas en población mexicana, ya que por ser hispanos tienen factores de riesgo que pueden favorecer la presentación temprana de éstas alteraciones.

METODOLOGÍA: Se incluyeron los pacientes en control en la clínica de fibrosis quística con edad de 3 a 34 años de ambos sexos, excluyéndose aquellos que presentaban alguna infección activa o que se encontraran bajo tratamiento con glucocorticoides. Se realizó medición de peso, talla, se calculó el índice de masa corporal de cada paciente. Se realizó Carga de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) calculada a 1.75 gr/kg/peso, dosis máxima de 75 gr. Se tomó muestra sanguínea basal en ayuno de 8 hrs para determinación de glucosa plasmática y para determinación de insulina mediante quimioluminiscencia. Posterior a la toma de la muestra los pacientes ingirieron la solución preparada en el transcurso de 5 min. como máximo, y a los 120 min se tomó una segunda muestra de sangre para determinación de glucosa plasmática. Los pacientes fueron categorizados de acuerdo a metabolismo normal o anormal de la glucosa, con el uso de los siguientes criterios recomendados por la ADA: Tolerancia normal a la glucosa: nivel plasmático de glucosa menor de 5.5 mmol/L (100 mg/dL) en ayuno, y a las 2 hrs menor de 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL). Glucosa anormal en ayuno: nivel de glucosa plasmática en ayuno > 5.5 mmol/L (100 mg/dL) pero < de 7 mmol/L (126 mg/dL). Intolerancia a la Glucosa: glucosa plasmática mayor de 7.8 mmol/L (140 mg) y menor de 11.1 mmol/L (< 200 mg/dL) a las 2 hrs post COG y Diabetes: glucosa en ayuno > 7 mmol/L o glucosa a las 2 hrs post-COG > 11.1 mmol/L (200 mg). El cálculo de resistencia a la insulina fue realizado mediante HOMA-IR (glucosa en ayuno (mmol/L) x insulina en ayuno (µU/mL)/22.5). Niveles mayores de 3.08 indican menor sensibilidad periférica a la insulina. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0, se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviación estándar para las cuantitativas. Para establecer la correlación entre las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos con la edad se usó r de Spearman y chi cuadrada para su asociación con síndrome Sinopulmonar y deficiencia pancreática exocrina. El nivel de significancia fue una p <0.05.

RESULTADOS: El estudio incluyó un total de 19 pacientes, 15 de ellos pediátricos y 4 adultos. Del total, 14 pacientes (73%) presentaron Glucosa normal en ayuno (GNA) y 5 (27%) datos de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (AMC), de acuerdo a los criterios propuestos por la American Diabetes Association. Las características clínicas de los grupos de FQ con GNA y AMC, se encuentran representados en la tabla I. El grupo de GNA-FQ fue el que presentó el promedio de edad más bajo. Fueron 7 niños (edad 4 a 10 años), 7 adolescentes (11 a 18 años de edad) y 4 pacientes adultos (mayores de 18 años), edad media de 14 ± 7.6 años, mínima 4.5 años y máxima 34. Del total de los pacientes incluidos 13 del género masculino (68%) y 6 género femenino (32%). Ocho pacientes tienen familiares afectados (41%). El índice de masa corporal de los sujetos con GNA fue de 16 ± 1.9 , del paciente con GAA 17 y los que presentaron intolerancia a la glucosa 15.8 ± 2.7 kg/m². Los niveles de glucosa basal 94.16 ± 10.2 mg/dL, mín 79 mg/dL nivel máx 114 mg/dL. La determinación de Insulina basal con niveles medios de 3.9 µU/mL, mín 2.0 y máx 18.6 µU/mL. Solamente un paciente (5.3%) presentó glucosa anormal en ayuno a la edad de 21 años, cuatro pacientes presentaron intolerancia a los carbohidratos (23 %) y no encontramos sujetos con criterios para el diagnóstico de diabetes. Todos los pacientes tuvieron deficiencia pancreática exocrina y los que presentaron alteraciones en el metabolismo tenían síndrome sinopulmonar. No hubo asociación significativa entre síndrome sinopulmonar, y deficiencia pancreática exocrina con las alteraciones de los carbohidratos. Por medio de la determinación del HOMA-IR encontramos un paciente con criterio para resistencia a la insulina (3.85) sin embargo este paciente no presentó otras alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

Se encontró correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el tiempo de evolución de la FQ y la presencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

DISCUSION: El objetivo de éste estudio fue determinar la alteración más frecuente en el metabolismo de la glucosa en pacientes con fibrosis quística y conocer el promedio de edad en el que se presentan estas alteraciones.

En nuestro estudio encontramos 27% de pacientes con fibrosis quística y alteración en el metabolismo de los carbohidratos, siendo la alteración más frecuente la intolerancia a la glucosa, con edad de presentación de 18.6 ± 5.3 años. A diferencia de nuestro estudio, Elder y cols. (4), encontraron que 9% de sus pacientes tenían diagnóstico de DRFQ y además un 40% de pacientes con FQ no diabéticos tenían alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Otro hallazgo en nuestro estudio fue que el 80% de los pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos también presentaba insuficiencia pancreática exócrina y síndrome sinopulmonar lo cual concuerda con el estudio de Moran y cols (13) Con relación a la resistencia a la insulina encontramos sólo un paciente (5.2%) con HOMA-IR mayor de 3.08. Esto es similar a lo encontrado por Elder y cols. (4) así como Yung y cols. (18), los cuáles en sus estudios tampoco encontraron diferencia en cuanto a la resistencia a la insulina. Estos datos sugieren que aunque existan defectos en la secreción de insulina que son prácticamente universales en pacientes con fibrosis quística, la resistencia a la insulina puede existir sólo en ciertos subgrupos. En este estudio no encontramos prevalencia de diabetes a diferencia de lo reportado por Elder y col. (4) probablemente relacionado al número de sujetos incluidos, sin embargo observamos que las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se presentaron a partir de la adolescencia. Es de llamar la atención que pesar de lo esperado por ser población mexicana sólo encontramos un paciente con resistencia a la insulina al igual que los estudios sajones en los que no existe una prevalencia significativa de esta alteración.

CONCLUSIONES La frecuencia de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en pacientes con fibrosis quística es semejante a lo reportado en otros estudios. Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se relacionan al mayor tiempo de evolución de la enfermedad. La intolerancia a la glucosa es la alteración más frecuente en este estudio. En nuestro estudio no encontramos pacientes con diabetes probablemente relacionado con el número de los pacientes estudiados. Al igual que lo reportado en otras poblaciones la prevalencia de resistencia a la insulina no es significativa.

MARCO TEORICO

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más letal en la población caucásica con una incidencia de 1 en 2,500 recién nacidos vivos. (1)

El defecto genético localizado en el brazo largo del cromosoma 7 conlleva a la producción defectuosa de una proteína llamada regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (2) la cual funciona como un canal cloro dependiente regulado por AMPc. La función alterada de esta proteína afecta el transporte transepitelial de iones y agua principalmente en las células del sistema respiratorio, gastrointestinal, hepatobiliar y reproductivo. El hallazgo patológico más común en estos órganos es la acumulación de una secreción espesa y viscosa asociada con cicatrización progresiva y destrucción. (1)

En los 50's, la expectativa de vida para pacientes con fibrosis quística era menor de 1 año, mientras en el 2001 la sobrevivencia para estos pacientes, de acuerdo al registro de la fundación para pacientes con fibrosis quística es de 33.4 años. (1)

En la medida que la población con fibrosis quística es más longeva, se incrementa la prevalencia de glucosa anormal en ayuno, intolerancia a la glucosa (18 a 47%) y Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ)(12%). Otras de las alteraciones que se encuentran en estos pacientes y que se relacionan a insuficiencia pancreática exócrina es la resistencia a la insulina y disminución de la concentración plasmática máxima de insulina en respuesta a una carga de glucosa oral. De la misma forma la disminución en la secreción de insulina y otras hormonas endócrinas como glucagon y polipéptido pancreático se relacionan con la fisiopatología propia de la DRFQ.(1,3)

La Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) es la principal comorbilidad reportada en el registro de la fundación para pacientes con fibrosis quística y su prevalencia aumenta con la edad. Más del 30% de pacientes con (FQ) tienen diabetes a la edad de 30 años. Es importante el conocer que la DRFQ se asocia a un incremento de la mortalidad para ambos sexos caracterizado por deterioro acelerado de la función pulmonar y del estado nutricional. (4) Su prevalencia aumenta con la edad, y se incrementa el riesgo a partir de los 20 años. En diversos estudios se ha encontrado como común denominador que además de las alteraciones descritas en el metabolismo de la glucosa estos pacientes se ven afectados con bajo peso y alteraciones en los depósitos de grasa y proteínas siendo su severidad directamente proporcional a mayor morbilidad y muerte.(1, 5,)

El cuadro clínico de la Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) presenta características de Diabetes tipo 1 y de tipo 2, por un lado la pérdida de células β pancreáticas llevan a una insulinopenia progresiva y por contraparte, también se ha reportado resistencia a la insulina (IR) presentándose en raras ocasiones cetoacidosis. Su aparición es de los 18-21 años, con predominio en el sexo femenino. (2,4)

La historia natural de la DRFQ no está clara y puede ser confundida con otras alteraciones, como mala absorción, bajo peso e infección. Las anormalidades en el metabolismo de la glucosa y la presencia de deterioro clínico pueden estar presentes años antes del diagnóstico de diabetes clínica. (4)

De acuerdo al mecanismo fisiopatológico de la DRFQ, la American Diabetes Association (ADA) la coloca en la categoría de "Otros tipos específicos – enfermedades del páncreas exógeno". La etiología de la DRFQ es compleja y los

mecanismos que conllevan a la misma no se han determinado por completo. Entre los mecanismos propuestos se encuentran:

a) Anormalidades estructurales del páncreas endógeno que se dan por cambios en la composición de las secreciones pancreáticas secundario a las mutaciones del CFTR, la obstrucción de los ductos pancreáticos causa edema intersticial en el tejido acinar vecino, alterando el flujo sanguíneo al tejido pancreático y posteriormente daño isquémico. (1,2)

b) Depósito de amiloide en los islotes, el cual contribuye a una alteración en la función endógena del páncreas en personas con FQ. Las partículas de amiloide intracelular han mostrado ser citotóxicas a las células β , induciendo apoptosis por disrupción de la membrana celular. (1,2)

c) Insuficiencia pancreática exócrina que se presenta en aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ y tiene una fuerte relación con el desarrollo de DRFQ, las personas con FQ e insuficiencia pancreática exócrina tienen una reducción del 41% de la concentración de insulina pico plasmática en respuesta a la glucosa oral y un retardo sustancial para alcanzar ese pico a diferencia de los controles normales. (1,2)

d) Incremento en la resistencia a la insulina: las bases moleculares para ésta no están bien determinadas, los factores etiológicos incluyen un número reducido de receptores para insulina, señalización alterada de los postreceptores o translocación alterada de los transportadores de glucosa. Estos pacientes muestran diversos grados de resistencia a la insulina dependiendo de su estado clínico. (1,2,6)

La prevalencia de las complicaciones microvasculares que ocurren en la FQ son: retinopatía 5-16%, nefropatía 3-16% y neuropatía 5 a 21%. El riesgo de

complicaciones macrovasculares no parece ser significativo. También se presenta un impacto negativo en la función pulmonar y la mortalidad, esto como resultado de la producción aumentada de metabolitos superóxido, metabolitos resultantes de la glucosilación y alteración en los productos finales de la inflamación, secreciones pulmonares más viscosas, deshidratación, afectación del estado nutricional global y disminución de la respuesta inmune, así como una menor fuerza de los músculos inspiratorios. (1,3,7)

Los síntomas clínicos que se presentan en la DRFQ son polidipsia y poliuria inexplicable, falla para crecer o mantener el peso a pesar de un adecuado apoyo nutricional, baja velocidad de crecimiento, retraso en la progresión de la pubertad y declinación de la función pulmonar.

La curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) es considerada el “estándar de oro” en el diagnóstico de la diabetes relacionada a fibrosis quística e intolerancia a la glucosa. Puede utilizarse también una medición de glucosa en ayuno y el porcentaje de HbA1c como apoyo.

Los criterios para realizar el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos mediante la CTGO son los siguientes:

1. Tolerancia normal a la glucosa: nivel plasmático de glucosa menor de 5.5 mmol/L (100 mg/dL) en ayuno, y a las 2 hrs menor de 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL).
2. Glucosa anormal en ayuno: nivel de glucosa plasmática en ayuno > 5.5 mmol/L (100 mg/dL) pero < de 7 mmol/L (126 mg/dL).
3. Intolerancia a la Glucosa: glucosa plasmática mayor de 7.8 mmol/L (140 mg) y menor de 11.1 mmol/L (< 200 mg/dL) a las 2 hrs post COG.

Basados en los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), los criterios diagnósticos para la DRFQ son los mismos que para cualquier otro tipo de diabetes (8,9):

1. Glucosa plasmática >200 mg/dl (11.0 mM) a las 2 hrs, durante una curva de tolerancia oral a la glucosa con 1.75 gr/kg/peso, dosis máxima 75 gr.
2. Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl (7.0 mM) en 2 o más ocasiones.
3. Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl (7.0 mM) más glucosa casual mayor de 200 mg/dl (11.1 mM).
4. Nivel de glucosa casual >200 mg/dl (11.1 mM) en 2 o más ocasiones asociada a síntomas. (1,8)

El tratamiento se basa en controlar de forma inmediata los síntomas tales como polidipsia y poliuria y a largo plazo reducir el riesgo de complicaciones microvasculares. (10)

La evidencia clínica indica que el tratamiento temprano con insulina puede revertir el daño pulmonar y deterioro clínico que se presenta hasta 2-4 años previo al diagnóstico de DRFQ por hiperglucemia en ayuno. (2,16)

El manejo dietético de la DRFQ es muy diferente del utilizado en DM 1 y DM 2. En la DRFQ la mal nutrición se relaciona con detención del crecimiento, retardo puberal y muerte a edad más temprana. Al contrario que en los otros tipos de DM se requiere un alto contenido de grasa en la dieta para mantener el peso corporal debido a la mala absorción causada por la insuficiencia pancreática exocrina. (9,11,12)

La terapia con insulina se considera actualmente el único tratamiento efectivo en la DRFQ ya que su deficiencia es el defecto primario. La fundación para la FQ

recomienda varias inyecciones al día de insulina de acción rápida antes de cada comida con una pequeña dosis de acción intermedia durante la noche (2,13,14).

En cuanto a la terapia oral se ha mencionado al grupo de las sulfonilureas como una posible elección en pacientes con DRFQ que aún presentan una función residual de células β , estimulando una mayor producción de insulina y retrasando el inicio de terapia con la misma. Sin embargo hay preocupación en el uso de éstos ya que teóricamente las sulfonilureas pueden tener la capacidad de unirse al CFTR y pueden potencialmente interferir con tratamientos diseñados a mejorar la función de este receptor. (14)

Los agentes que reducen la resistencia a la insulina tales como la metformina no proveen un adecuado control de la glucosa ya que a pesar de que existe una resistencia a la insulina, éste no es el principal mecanismo por el cual se desarrolla la DRFQ, además este medicamento está contraindicado debido al riesgo de acidosis láctica letal que puede ocurrir en pacientes con hipoxia además de los efectos secundarios como dolor abdominal, náusea y diarrea. (15)

Es muy importante para el control de estos pacientes, el monitoreo glucémico diario llevado a cabo en casa por los familiares y paciente teniendo que realizarse 3-4 veces al día en pacientes tratados con insulina. Se debe efectuar la medición de la hemoglobina glucosilada A1c para medir el control glucémico a largo plazo, así como valorarse también la presencia o ausencia de complicaciones microvasculares en todo paciente mediante revisión de fondo de ojo, medición de albúmina en orina, toma de presión arterial y búsqueda de neuropatía periférica. A los pacientes con glucosa anormal en ayuno e intolerancia a los carbohidratos se les debe dar un seguimiento estrecho ante el riesgo potencial de desarrollar diabetes mellitus. (16,17)

Dada la importancia clínica del diagnóstico oportuno de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en este grupo de pacientes, consideramos adecuado valorar el comportamiento de las mismas en población mexicana, ya que por ser hispanos tienen factores de riesgo que pueden favorecer la presentación temprana de éstas alteraciones.

MARCO TEORICO

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más letal en la población caucásica con una incidencia de 1 en 2,500 recién nacidos vivos. (1)

El defecto genético localizado en el brazo largo del cromosoma 7 conlleva a la producción defectuosa de una proteína llamada regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (2) la cual funciona como un canal cloro dependiente regulado por AMPc. La función alterada de esta proteína afecta el transporte transepitelial de iones y agua principalmente en las células del sistema respiratorio, gastrointestinal, hepatobiliar y reproductivo. El hallazgo patológico más común en estos órganos es la acumulación de una secreción espesa y viscosa asociada con cicatrización progresiva y destrucción. (1)

En los 50's, la expectativa de vida para pacientes con fibrosis quística era menor de 1 año, mientras en el 2001 la sobrevivencia para estos pacientes, de acuerdo al registro de la fundación para pacientes con fibrosis quística es de 33.4 años. (1)

En la medida que la población con fibrosis quística es más longeva, se incrementa la prevalencia de glucosa anormal en ayuno, intolerancia a la glucosa (18 a 47%) y

Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ)(12%). Otras de las alteraciones que se encuentran en estos pacientes y que se relacionan a insuficiencia pancreática exócrina es la resistencia a la insulina y disminución de la concentración plasmática máxima de insulina en respuesta a una carga de glucosa oral. De la misma forma la disminución en la secreción de insulina y otras hormonas endócrinas como glucagon y polipéptido pancreático se relacionan con la fisiopatología propia de la DRFQ.(1,3)

La Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) es la principal comorbilidad reportada en el registro de la fundación para pacientes con fibrosis quística y su prevalencia aumenta con la edad. Más del 30% de pacientes con (FQ) tienen diabetes a la edad de 30 años. Es importante el conocer que la DRFQ se asocia a un incremento de la mortalidad para ambos sexos caracterizado por deterioro acelerado de la función pulmonar y del estado nutricional. (4) Su prevalencia aumenta con la edad, y se incrementa el riesgo a partir de los 20 años. En diversos estudios se ha encontrado como común denominador que además de las alteraciones descritas en el metabolismo de la glucosa estos pacientes se ven afectados con bajo peso y alteraciones en los depósitos de grasa y proteínas siendo su severidad directamente proporcional a mayor morbilidad y muerte.(1, 5,)

El cuadro clínico de la Diabetes Mellitus relacionada a Fibrosis Quística (DRFQ) presenta características de Diabetes tipo 1 y de tipo 2, por un lado la pérdida de células β pancreáticas llevan a una insulinopenia progresiva y por contraparte, también se ha reportado resistencia a la insulina (IR) presentándose en raras ocasiones cetoacidosis. Su aparición es de los 18-21 años, con predominio en el sexo femenino. (2,4)

La historia natural de la DRFQ no está clara y puede ser confundida con otras alteraciones, como mala absorción, bajo peso e infección. Las anomalías en el metabolismo de la glucosa y la presencia de deterioro clínico pueden estar presentes años antes del diagnóstico de diabetes clínica. (4)

De acuerdo al mecanismo fisiopatológico de la DRFQ, la American Diabetes Association (ADA) la coloca en la categoría de “Otros tipos específicos – enfermedades del páncreas exógeno”. La etiología de la DRFQ es compleja y los mecanismos que conllevan a la misma no se han determinado por completo. Entre los mecanismos propuestos se encuentran:

a) Anormalidades estructurales del páncreas endógeno que se dan por cambios en la composición de las secreciones pancreáticas secundario a las mutaciones del CFTR, la obstrucción de los ductos pancreáticos causa edema intersticial en el tejido acinar vecino, alterando el flujo sanguíneo al tejido pancreático y posteriormente daño isquémico. (1,2)

b) Depósito de amiloide en los islotes, el cual contribuye a una alteración en la función endógena del páncreas en personas con FQ. Las partículas de amiloide intracelular han mostrado ser citotóxicas a las células β , induciendo apoptosis por disrupción de la membrana celular. (1,2)

c) Insuficiencia pancreática exócrina que se presenta en aproximadamente el 85% de los pacientes con FQ y tiene una fuerte relación con el desarrollo de DRFQ, las personas con FQ e insuficiencia pancreática exócrina tienen una reducción del 41% de la concentración de insulina pico plasmática en respuesta a la glucosa oral y un retardo sustancial para alcanzar ese pico a diferencia de los controles normales. (1,2)

d) Incremento en la resistencia a la insulina: las bases moleculares para ésta no están bien determinadas, los factores etiológicos incluyen un número reducido de receptores para insulina, señalización alterada de los postreceptores o translocación alterada de los transportadores de glucosa. Estos pacientes muestran diversos grados de resistencia a la insulina dependiendo de su estado clínico. (1,2,6)

La prevalencia de las complicaciones microvasculares que ocurren en la FQ son: retinopatía 5-16%, nefropatía 3-16% y neuropatía 5 a 21%. El riesgo de complicaciones macrovasculares no parece ser significativo. También se presenta un impacto negativo en la función pulmonar y la mortalidad, esto como resultado de la producción aumentada de metabolitos superóxido, metabolitos resultantes de la glucosilación y alteración en los productos finales de la inflamación, secreciones pulmonares más viscosas, deshidratación, afectación del estado nutricional global y disminución de la respuesta inmune, así como una menor fuerza de los músculos inspiratorios. (1,3,7)

Los síntomas clínicos que se presentan en la DRFQ son polidipsia y poliuria inexplicable, falla para crecer o mantener el peso a pesar de un adecuado apoyo nutricional, baja velocidad de crecimiento, retraso en la progresión de la pubertad y declinación de la función pulmonar.

La curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) es considerada el “estándar de oro” en el diagnóstico de la diabetes relacionada a fibrosis quística e intolerancia a la glucosa. Puede utilizarse también una medición de glucosa en ayuno y el porcentaje de HbA1c como apoyo.

Los criterios para realizar el diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos mediante la CTGO son los siguientes:

4. Tolerancia normal a la glucosa: nivel plasmático de glucosa menor de 5.5 mmol/L (100 mg/dL) en ayuno, y a las 2 hrs menor de 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL).
5. Glucosa anormal en ayuno: nivel de glucosa plasmática en ayuno > 5.5 mmol/L (100 mg/dL) pero < de 7 mmol/L (126 mg/dL).
6. Intolerancia a la Glucosa: glucosa plasmática mayor de 7.8 mmol/L (140 mg) y menor de 11.1 mmol/L (< 200 mg/dL) a las 2 hrs post COG.

Basados en los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), los criterios diagnósticos para la DRFQ son los mismos que para cualquier otro tipo de diabetes (8,9):

5. Glucosa plasmática >200 mg/dl (11.0 mM) a las 2 hrs, durante una curva de tolerancia oral a la glucosa con 1.75 gr/kg/peso, dosis máxima 75 gr.
6. Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl (7.0 mM) en 2 o más ocasiones.
7. Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl (7.0 mM) más glucosa casual mayor de 200 mg/dl (11.1 mM).
8. Nivel de glucosa casual >200 mg/dl (11.1 mM) en 2 o más ocasiones asociada a síntomas. (1,8)

El tratamiento se basa en controlar de forma inmediata los síntomas tales como polidipsia y poliuria y a largo plazo reducir el riesgo de complicaciones microvasculares. (10)

La evidencia clínica indica que el tratamiento temprano con insulina puede revertir el daño pulmonar y deterioro clínico que se presenta hasta 2-4 años previo al diagnóstico de DRFQ por hiperglucemia en ayuno. (2,16)

El manejo dietético de la DRFQ es muy diferente del utilizado en DM 1 y DM 2. En la DRFQ la mal nutrición se relaciona con detención del crecimiento, retardo puberal y muerte a edad más temprana. Al contrario que en los otros tipos de DM se requiere un alto contenido de grasa en la dieta para mantener el peso corporal debido a la mala absorción causada por la insuficiencia pancreática exocrina. (9,11,12)

La terapia con insulina se considera actualmente el único tratamiento efectivo en la DRFQ ya que su deficiencia es el defecto primario. La fundación para la FQ recomienda varias inyecciones al día de insulina de acción rápida antes de cada comida con una pequeña dosis de acción intermedia durante la noche (2,13,14).

En cuanto a la terapia oral se ha mencionado al grupo de las sulfonilureas como una posible elección en pacientes con DRFQ que aún presentan una función residual de células β , estimulando una mayor producción de insulina y retrasando el inicio de terapia con la misma. Sin embargo hay preocupación en el uso de éstos ya que teóricamente las sulfonilureas pueden tener la capacidad de unirse al CFTR y pueden potencialmente interferir con tratamientos diseñados a mejorar la función de este receptor. (14)

Los agentes que reducen la resistencia a la insulina tales como la metformina no proveen un adecuado control de la glucosa ya que a pesar de que existe una resistencia a la insulina, éste no es el principal mecanismo por el cual se desarrolla la DRFQ, además este medicamento esta contraindicado debido al riesgo de acidosis láctica letal que puede ocurrir en pacientes con hipoxia además de los efectos secundarios como dolor abdominal, náusea y diarrea. (15)

Es muy importante para el control de estos pacientes, el monitoreo glucémico diario llevado a cabo en casa por los familiares y paciente teniendo que realizarse 3-4

veces al día en pacientes tratados con insulina. Se debe efectuar la medición de la hemoglobina glucosilada A1c para medir el control glucémico a largo plazo, así como valorarse también la presencia o ausencia de complicaciones microvasculares en todo paciente mediante revisión de fondo de ojo, medición de albúmina en orina, toma de presión arterial y búsqueda de neuropatía periférica. A los pacientes con glucosa anormal en ayuno e intolerancia a los carbohidratos se les debe dar un seguimiento estrecho ante el riesgo potencial de desarrollar diabetes mellitus. (16,17)

Dada la importancia clínica del diagnóstico oportuno de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en este grupo de pacientes, consideramos adecuado valorar el comportamiento de las mismas en población mexicana, ya que por ser hispanos tienen factores de riesgo que pueden favorecer la presentación temprana de éstas alteraciones.

METODOLOGÍA

El objetivo general del estudio fue conocer la frecuencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en los pacientes con fibrosis quística atendidos en la U.M.A.E. General “Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza”, de marzo 2007 a marzo 2008 y como objetivos específicos determinar que tipo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos es la más frecuente y conocer el promedio de edad de presentación de éstas alteraciones. Se valoró la resistencia a la insulina mediante el índice HOMA-IR.

Se incluyeron los pacientes en control en la clínica de fibrosis quística con edad de 3 a 34 años de ambos sexos, excluyéndose aquellos que presentaban alguna infección activa o que se encontraran bajo tratamiento con glucocorticoides. Se realizó medición de peso, talla, se calculó el índice de masa corporal de cada paciente y los datos se registraron en la hoja de recolección de datos (anexo 1). Se realizó Carga de Tolerancia Oral a la Glucosa (CTOG) calculada a 1.75 gr/kg/peso, dosis máxima de 75 gr. Se tomó muestra sanguínea basal en ayuno de 8 hrs estando el paciente en sedestación previo reposo de 15 minutos para determinación de glucosa plasmática en el laboratorio clínico de la U.M.A.E “Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza”, mediante reacción de glucosa oxidasa y para determinación de insulina mediante quimioluminiscencia en el laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” del CMN “La Raza”. Posterior a la toma de la muestra los pacientes ingirieron la solución preparada en el transcurso de 5 min. como máximo, y a los 120 min se tomó una segunda muestra de sangre para determinación de glucosa plasmática.

Los pacientes fueron categorizados de acuerdo a metabolismo normal o anormal de la glucosa, con el uso de los siguientes criterios recomendados por la ADA:

Tolerancia normal a la glucosa: nivel plasmático de glucosa menor de 5.5 mmol/L (100 mg/dL) en ayuno, y a las 2 hrs menor de 7.8 mmol/L (< 140 mg/dL). Glucosa anormal en ayuno: nivel de glucosa plasmática en ayuno > 5.5 mmol/L (100 mg/dL) pero < de 7 mmol/L (126 mg/dL). Intolerancia a la Glucosa: glucosa plasmática mayor de 7.8 mmol/L (140 mg) y menor de 11.1 mmol/L (< 200 mg/dL) a las 2 hrs post COG y Diabetes: glucosa en ayuno > 7 mmol/L o glucosa a las 2 hrs post-COG > 11.1 mmol/L (200 mg).

El cálculo de resistencia a la insulina fue realizado mediante HOMA-IR (glucosa en ayuno (mmol/L) x insulina en ayuno (μ U/mL)/22.5). Niveles mayores de 3.08 indican menor sensibilidad periférica a la insulina.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0, se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias y desviación estándar para las cuantitativas. Para establecer la correlación entre las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos con la edad se usó r de Spearman y chi cuadrada para su asociación con síndrome Sinopulmonar y deficiencia pancreática exocrina. El nivel de significancia fue una $p < 0.05$.

RESULTADOS

El estudio incluyó un total de 19 pacientes, 15 de ellos pediátricos y 4 adultos. Del total, 14 pacientes (73%) presentaron Glucosa normal en ayuno (GNA) y 5 (27%) datos de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (AMC), de acuerdo a los criterios propuestos por la American Diabetes Association. Las características clínicas de los grupos de FQ con GNA y AMC, se encuentran representados en la tabla I. El grupo de GNA-FQ fue el que presentó el promedio de edad más bajo. Fueron 7 niños (edad 4 a 10 años), 7 adolescentes (11 a 18 años de edad) y 4 pacientes adultos (mayores de 18 años), edad media de 14 ± 7.6 años, mínima 4.5 años y máxima 34. Del total de los pacientes incluidos 13 del género masculino (68%) y 6 género femenino (32%). Ocho pacientes tienen familiares afectados (41%). El índice de masa corporal de los sujetos con GNA fue de 16 ± 1.9 , del paciente con GAA 17 y los que presentaron intolerancia a la glucosa 15.8 ± 2.7 kg/m². Los niveles de glucosa basal 94.16 ± 10.2 mg/dL, mínimo 79 mg/dL nivel máximo 114 mg/dL. La determinación de Insulina basal con niveles medios de 3.9 μ UI/mL, mínimo 2.0 y máximo 18.6 μ UI/mL.

Solamente un paciente (5.3%) presentó glucosa anormal en ayuno a la edad de 21 años, cuatro pacientes presentaron intolerancia a los carbohidratos (23 %) y no encontramos sujetos con criterios para el diagnóstico de diabetes.

Todos los pacientes tuvieron deficiencia pancreática exocrina y los que presentaron alteraciones en el metabolismo tenían síndrome sinopulmonar. No hubo asociación significativa entre síndrome sinopulmonar, y deficiencia pancreática exócrina con las alteraciones de los carbohidratos.

Por medio de la determinación del HOMA-IR encontramos un paciente con criterio para resistencia a la insulina (3.85) sin embargo este paciente no presentó otras alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

Se encontró correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el tiempo de evolución de la FQ y la presencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.

DISCUSIÓN

El objetivo de éste estudio fue determinar la alteración más frecuente en el metabolismo de la glucosa en pacientes con fibrosis quística y conocer el promedio de edad en el que se presentan estas alteraciones.

En nuestro estudio encontramos 27% de pacientes con fibrosis quística y alteración en el metabolismo de los carbohidratos, siendo la alteración más frecuente la intolerancia a la glucosa, con edad de presentación de 18.6 ± 5.3 años.

A diferencia de nuestro estudio, Elder y cols. (4), encontraron que 9% de sus pacientes tenían diagnóstico de DRFQ y además un 40% de pacientes con FQ no diabéticos tenían alteración en el metabolismo de los carbohidratos, además los pacientes con fibrosis quística en ese estudio presentaban significativamente menos secreción de insulina, comparados con adolescentes sanos, independientemente de su estado de tolerancia a la glucosa. En nuestro estudio no es posible realizar esta comparación ya que nosotros no tenemos controles sanos y no efectuamos insulina postcarga. Otro hallazgo en nuestro estudio fue que el 80% de los pacientes con alteración en el metabolismo de los carbohidratos también presentaba insuficiencia pancreática exócrina y síndrome sinopulmonar lo cual concuerda con el estudio de Moran y cols (13) el cual también encontró una mayor incidencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes con insuficiencia pancreática exócrina comparado con aquellos que aun tenían cierta función pancreática y aquellos con DRFQ.

Con relación a la resistencia a la insulina encontramos sólo un paciente (5.2%) con HOMA-IR mayor de 3.08. Esto es similar a lo encontrado por Elder y cols. (4) así como Yung y cols. (18), los cuáles en sus estudios tampoco encontraron diferencia en cuanto a la resistencia a la insulina, mediante el método de HOMA IR, por lo que se concluyó que éste método no era un instrumento preciso para calcular la sensibilidad a la insulina en estado de deficiencia de la misma, como en este grupo de pacientes, debido a que ha mostrado pobre correlación con la misma.

Estos datos sugieren que aunque existan defectos en la secreción de insulina que son prácticamente universales en pacientes con fibrosis quística, la resistencia a la insulina puede existir sólo en ciertos subgrupos de individuos con fibrosis quística o durante distintas fases de la enfermedad.

En este estudio no encontramos prevalencia de diabetes a diferencia de lo reportado por Elder y col. (4) probablemente relacionado al número de sujetos incluidos, sin embargo observamos que las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se presentaron a partir de la adolescencia. Es de llamar la atención que pesar de lo esperado por ser población mexicana sólo encontramos un paciente con resistencia a la insulina al igual que los estudios sajones en los que no existe una prevalencia significativa de esta alteración.

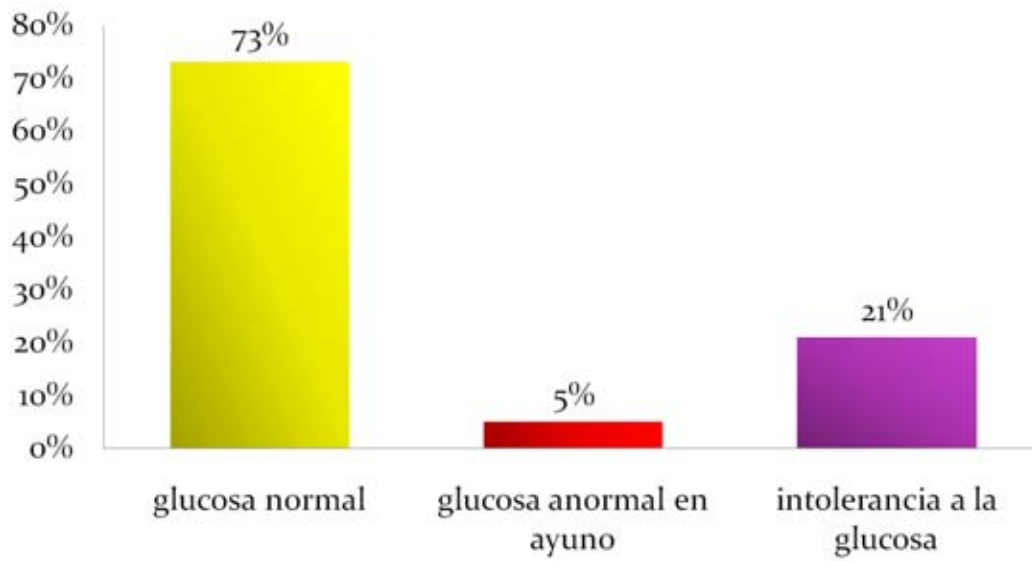
CONCLUSIONES

1. La frecuencia de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en pacientes con fibrosis quística es semejante a lo reportado en otros estudios.
2. Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos se relacionan al mayor tiempo de evolución de la enfermedad.
3. La intolerancia a la glucosa es la alteración más frecuente en este estudio.
4. En nuestro estudio no encontramos pacientes con diabetes probablemente relacionado con el número de los pacientes estudiados.
5. Al igual que lo reportado en otras poblaciones la prevalencia de resistencia a la insulina no es significativa.

Tabla I. Características Clínicas de los pacientes con fibrosis quística y GNA, GAA, IG

	Glucosa normal	Glucosa anormal en ayuno	Intolerancia a la glucosa
N	14	1	4
Edad	12.5±8	21	18.6±5.6
IMC	16.6±1.9	17.2	15.8±2.7
Deficiencia exocrina	14	1	4
S. sinopulmonar	8	1	4
Resistencia a la insulina	1	0	0

Gráfica I: Grupo de Pacientes con Fibrosis Quística y el diagnóstico posterior a la COG



ANEXO 1

**U.M.A.E "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS EN PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA"**

REGISTRO DE DATOS

Fecha: __/__/__

Nombre: _____

No. Afiliación _____

SEXO: masculino () femenino () Edad: años _____ meses _____

Fecha de Nacimiento: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA: _____

EDAD AL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA: _____

AFECTACION PULMONAR: presente () ausente ()

AFECTACION PANCREAS EXÓGENO: presente () ausente ()

OTROS: SÍ () NO () _____

MEDICAMENTOS:

PESO: _____ Kg. TALLA: _____ Cm.

INDICE DE MASA CORPORAL: _____

Glucosa basal: _____

Glucosa 2 hrs postcarga: _____

Insulina _____

DIAGNÓSTICO: _____

ANEXO 2

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION NORTE DEL DF.
UMAE HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA
RAZA.

México D.F. a _____ de _____ del _____. Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Alteración en el metabolismo de los carbohidratos en pacientes con Fibrosis Quística". El objetivo **es: Conocer la frecuencia de Glucosa Anormal en Ayuno, Intolerancia a la Glucosa y Diabetes Relacionada a Fibrosis Quística, en los pacientes con fibrosis quística atendidos en la U.M.A.E. General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza", de marzo 2007 a marzo 2008.** Se me ha explicado que mi participación consiste en: Contestar unas preguntas sobre mi padecimiento, así como permitir se me mida (peso y talla) y me tomen dos muestras de sangre para determinar niveles de glucosa, e ingerir una bebida preparada en el servicio. Declaro que se ha informado ampliamente sobre las molestias, principalmente secundarias a la toma de sangre, y beneficios derivadas de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Se me informe el resultado de los exámenes realizados y recibir recomendaciones y manejo en caso necesario; entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del instituto. Los investigadores principales me han dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de manera confidencial.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma de investigadores

Testigo

Testigo

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brennan A., Geddes D., Gyi K., Baker E.; Clinical Importance of Cystic Fibrosis-Related Diabetes; J Cyst Fibros 2004; 3: 209-222.
2. Moran A., Hardin D., Rodman D., Allen H., Beall R., Borowitz D.; Diagnosis, Screening and Management of Cystic Fibrosis related Diabetes Mellitus, Diabetes Res Clin Pract 1999; 45: 61-73.
3. Brennan A., Gyi K., Wood D., Hodson M., Geddes D., Baker E.; Relationship between Glycosilated Hemoglobin and mean plasma glucose concentration in Cystic Fibrosis"; J Cyst Fibros, 2006; 5: 27-31.
4. Elder D., Woolridge J., Dolan L., D'alessio D.; Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and No Prior History of Diabetes; J Pediatr 2007; 151: 653-658.
5. Casas L., Berry D., Logan K., Copeland K., Royall J.; Cystic Fibrosis related Diabetes in an Extremely Young Patient; J Cyst Fibros 2007; 6: 247-249.
6. Moran A., Doherty L., Wang X., Thomas W.; Abnormal Glucose Metabolism in Cystic Fibrosis, J Pediatrics 1998, 135: 10-17.
7. Lee K., Miller R., Rosenberg F., Kreisman S.; Evaluation of Glucose Tolerance in Cystic Fibrosis: Comparison of 50 g and 75 g Tests; J Cyst Fibros 2007; 6: 274-276.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2008 Suppl 1: 55-60
9. American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Intervention for Diabetes. Diabetes Care 2008; Suppl 1: 61-67.
10. Finkelstein SM, Wielinsky DM, Elliot GR, Warwick W; Diabetes Mellitus associated with Cystic Fibrosi"; J. Pediatrics 1988; 373-377.
11. Moran A; "Cystic Fibrosis-related Diabetes: an approach to Diagnosis and Management"; Pediatr Diabetes 2000, 1:41-48.

12. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus A Report of the Expert committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002, 25 (Suppl. 1): S5-20
13. Moran A, Pyzdrowsky KL, Kahn BB, Adams KS, Insulin Sensitivity en Cystic Fibrosis; *Diabetes* 1994; 8: 1020-6.
14. Ahmad T, Nelson R, Taylor R, Insulin sensitivity and Metabolic Clearance Rate of insulin in Cystic Fibrosis; *Metab, Clin Exp* 1994, 43:163-7.
15. Lannig S, Thorsteinsson B, Koch C; Diabetes Mellitus in Cystic Fibrosis: Effect of Insulin Therapy of Lung Function and Infection; *Acta Paediatrica* 1994; 83: 849-53
16. Allen HF, Gay E, Hamman R, Identification and Treatment of Cystic Fibrosis-related Diabetes. A survey of current medical practice in the U.S.; *Diabetes Care* 1998 943-8.
17. Moran A, "When should hyperglycaemia be treated in cystic fibrosis?"; *J. Pediatrics* 2000; 136:706-7.
18. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet Med* 2002; 19: 221-6.