

## DIABETUL ZAHARAT DIN FIBROZA CHISTICĂ (MUCOVISCIDOZĂ)

Dana-Teodora Anton-Păduraru<sup>1</sup>, Carmen Oltean<sup>2</sup>, Maria-Liliana Iliescu<sup>3</sup>,  
Ginel Baciu<sup>4</sup>, Laura Mihaela Trandafir<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Secția clinică Pediatrie III, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>2</sup>Spitalul de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria“,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>3</sup>Departamentul de Sănătate publică și Management sanitar,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

<sup>4</sup>Facultatea de Medicină – Clinica I, Pediatrie, Universitatea „Dunărea de Jos“, Galați

### REZUMAT

Diabetul asociat fibrozei chistice este o entitate distinctă comparativ cu diabetul zaharat tip 1 și 2, dar care are și simptome caracteristice acestora. Odată cu prelungirea speranței de viață, și prevalența diabetului a crescut, asociindu-se cu un declin mai sever al funcției pulmonare și cu stare nutrițională mai precară comparativ cu ale pacienților cu fibroză chistică, dar fără diabet. Autorii prezintă date actuale cu privire la prevalența și fiziopatologia bolii, tabloul clinic, examenele utile în stabilirea diagnosticului, posibilitățile terapeutice și prognosticul bolii. Concluzionăm că diagnosticarea precoce și intervențiile terapeutice adecvate pot diminua impactul negativ al diabetului asupra funcției pulmonare și staturii nutriționale în FC.

**Cuvinte cheie:** fibroză chistică, diabet zaharat, copil

În evoluția fibrozei chistice poate apărea un tip unic de diabet numit *cystic fibrosis related diabetes* (CFRD). Complicația a fost semnalată încă din 1955 (1,2).

Prevalența CFRD a crescut de-a lungul timpului (de la 1% în 1962 la 31% în 2007) odată cu creșterea duratei de viață a bolnavilor cu FC: 9% între 5-9 ani, 26% între 10-20 ani, 40% între 20-30 ani și 50% peste 30 ani. Boala se întâlnește la 20% dintre pacienții cu mutații CFTR clasa I-III și numai la 1,5% dintre pacienții cu mutații CFTR clasa IV-V. Incidența este mai mare la pacienții cu boală hepatică în FC; asocierea diabetului cu FC crește morbiditatea și mortalitatea de 6 ori (3,4,5).

Factorii de risc implicați în asocierea CFRD sunt: vârsta, sexul feminin, insuficiența pancreatică exocrină, funcția pancreatică exocrină alterată și transplantul de organe.

Cauza principală în apariția CFRD este deficitul de insulină, consecință a pierderii progresive a celulelor  $\beta$  pancreatice.

Factorii specifici FC care determină fluctuații în metabolismul glucozei sunt:

- infecția și inflamația pulmonară;
- creșterea consumului energetic;
- malnutriția;
- deficitul de glucagon;
- anomaliile gastro-intestinale: malabsorbția, afectarea evacuării gastrice și a motilității intestinale, boala hepatică (3,4,5).

Diabetul care complică FC prezintă particularități clinico-biologice comparativ cu diabetul zaharat tip 1 și 2 (Tabelul 1).

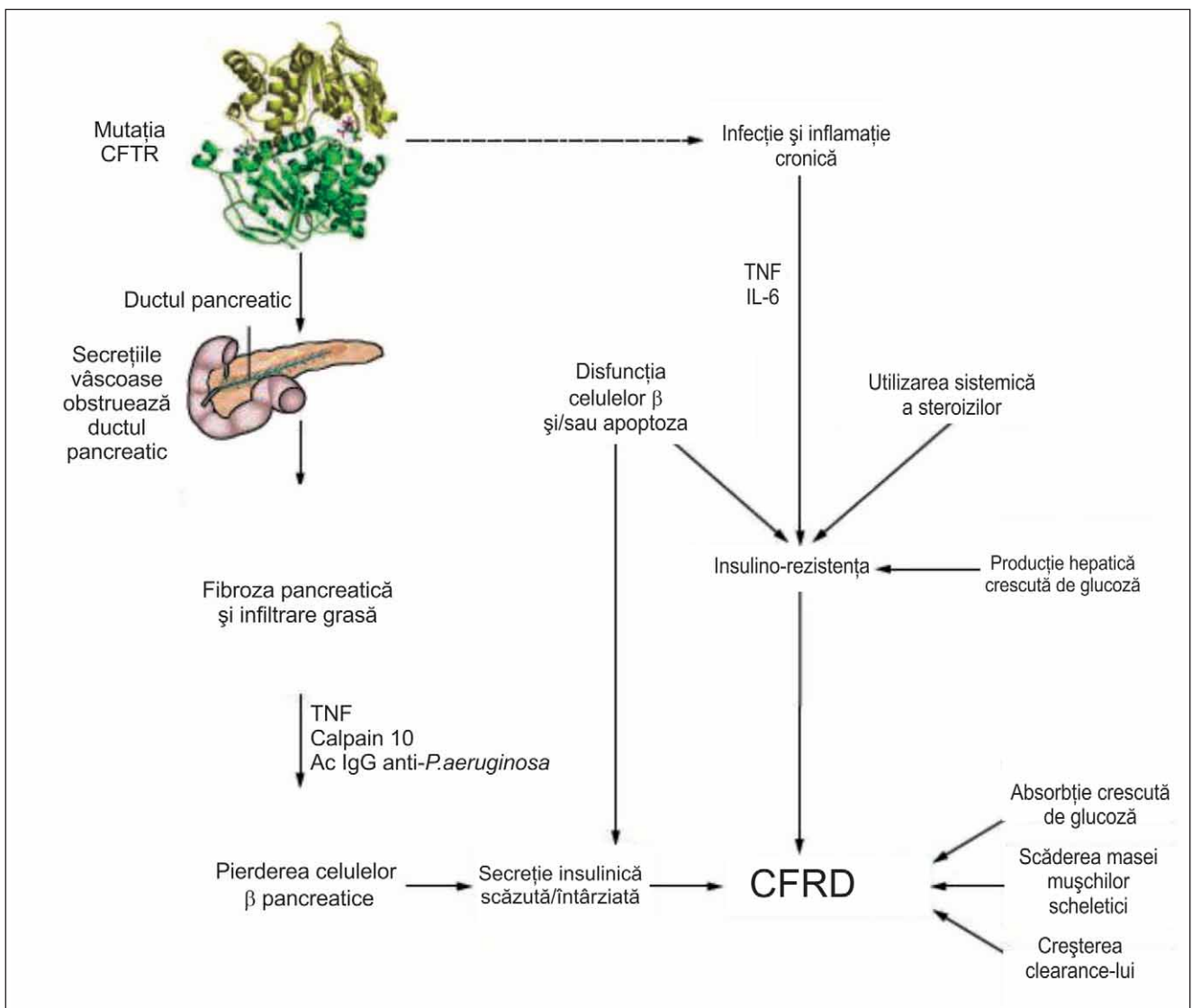
Fiziopatologia CFRD este multifactorială, intervenind factori genetici și de mediu. Inflamația joacă un rol important în fiziopatologia CFRD, perturbările glucozei fiind mai pronunțate la pacienții cu inflamație cronică și exacerbări acute al infecției pulmonare cronice, iar insulino-rezistența crescând. Autoanticorpii prezenți la pacienții cu diabet zaharat tip 1 nu sunt detectați în CFRD, iar autoimunitatea nu pare a juca un rol apreciabil în fiziopatologia

**TABELUL 1.** Caracteristicile CFRD comparativ cu diabetul zaharat tip 1 și 2

	Diabet zaharat tip 1	Diabet zaharat tip 2	CFRD
Debut	acut	insidios	insidios
Vârsta debut	copil și adolescent	adult	18-24 ani
Ac pozitivi	da	nu	probabil nu
Secreție insulină	absentă	scăzută	scăzută sever, dar nu absentă
Sensibilitate la insulină	câteodată scăzută	scăzută sever	câteodată scăzută
Tratament	insulină	dietă, antidiabetice orale	insulină
Complicații microvasculare	da	da	da, dar puține
Complicații macrovasculare	da	da	nu
Cauze deces	boală cardiovasculară, nefropatie	boală cardiovasculară	boală pulmonară

CFRD. Anticorpii serici ca răspuns la antigenele bacteriene (exemplu: Ac anti-*P. aeruginosa* IgG) sunt implicați în apariția CFRD și sunt semnificativ crescuți cu 3-12 luni înaintea debutului diabetului. Acest aspect sugerează că infecția bacteriană cronică este cauza distrucției progresive a celulelor  $\beta$  pancreatice – Fig. 1 (4,6,7).

Debutul bolii este insidios, bolnavii fiind mulți ani asimptomatici (minimum 4 ani). Vârsta medie de debut este 18-21 ani, fiind rar sub 10 ani. La fete vârsta de debut a bolii este mai mică cu 5-7 ani comparativ cu băieții, probabil datorită debutului mai precoce al pubertății și asocierii insulino-rezistenței crescute la această vârstă.

**FIGURA 1.** Fiziopatologia CFRD (7)

Debutul este mai frecvent în situații care induc rezistență crescută la insulină:

- infecții pulmonare acute;
- boală pulmonară cronică severă;
- tratament cu glucocorticoizi;
- suplimentare alimentară cu glucide (orală, percutană, intravenoasă, gastrostomă);
- tratamente imunosupresive inițiate post-transplant (8,9).

Tabloul clinic cuprinde simptome clasice pentru diabet (poliurie, polidipsie, scădere ponderală), dar și alte simptome: oboseală, alterarea funcției pulmonare fără legătură directă cu exacerbarea infecției pulmonare, pubertate întârziată (1,2,8).

Diagnosticul CFRD este elaborat prin următoarele determinări:

– *glicemia*: valori peste 200 mg/dl (11,1 mmoli/l) ridică suspiciunea de diabet, dar nici valorile normale sub 100 mg/dl (5,6 mmoli/l) nu exclud diagnosticul (1,2,10);

– *testul de toleranță la glucoză pe cale orală (TTGO)*: reprezintă testul standard pentru diagnosticul CFRD. Acesta va fi efectuat anual la toți copiii cu FC cu vârsta peste 10 ani, iar diabetul cu glicemie à jeun normală poate fi detectat numai prin TTGO. Măsurarea concentrației insulinei la fiecare 30 minute în timpul TTGO poate fi utilă în aprecierea gradului de deficit insulinic. Interpretarea TTGO în FC este prezentată în Tabelul 2, iar conduita în funcție de rezultatele acestuia în Tabelul 3 (1,2,6, 11,12,13).

– *hemoglobina glicozilată (HbA1c)*: adesea este normală deoarece în FC durata de viață a hematiilor este sub 3 luni, fiind afectată de infecția cronică care alterează glicozilarea sau deoarece hiperglicemia intermitentă nu este suficient de mare sau de persistentă pentru a crește HbA1c. Numai 16% dintre bolnavii cu FC au valori crescute în momentul diagnosticului (1,2,6).

Tratamentul CFRD are ca obiective:

- eradicarea simptomelor de hiper-/hipoglicemie;
- menținerea adecvată a statusului nutrițional, creșterii și funcției pulmonare.

Insulinoterapia reprezintă singura terapie medicamentoasă recomandată. Este utilă în stabilizarea funcției pulmonare și ameliorarea statusului nutrițional. Alegerea tipului de insulină depinde de nevoile individuale și caracteristicile pacientului. Insulina rapidă administrată în 3-4 prize/zi controlează episoadele hiperglicemice post-prandiale și permite o schemă mai flexibilă. 1 UI de insulină acoperă 12-15 g carbohidrați. Doza de insulină va fi ajustată în funcție de aportul de glucide și în următoarele situații:

- în cursul nutriției enterale: poate fi necesară o extradoză de insulină în cursul și după ședințele de nutriție pentru a acoperi sarcina carbohidraților;
- în exacerbările infecțioase chiar dacă aportul alimentar scade datorită scăderii apetitului;
- după transplant hepatic/pulmonar deoarece medicația folosită pentru imunosupresie crește insulinoresistența sau distruge (temporar/permanent) funcția celulelor pancreatice;
- în cazul creșterii în greutate va crește și necesarul de insulină (1,2,6,14,15).

Antidiabeticele orale nu sunt aprobate prin CF Foundation Consensus. Există puține studii asupra a două clase de antidiabetice: antidiabetice care cresc secreția de insulină (Glipizide, Glyburide) și antidiabetice care fac celulele mai sensibile la insulină (Metformin), acestea nefiind recomandate datorită riscului de apariție a efectelor adverse (acidoză lactică, grețuri, diaree, disconfort abdominal) (1,2,14).

Terapia nutrițională are ca obiective:

- menținerea statusului nutrițional normal;
- asigurarea creșterii și dezvoltării optime;

**TABELUL 2.** Interpretarea TTGO la pacienții cu FC

	Glicemie à jeun mg/dl (mmoli/l)	Glicemie la 2 ore mg/dl (mmoli/l)
Toleranță normală	sub 100 (sub 5,6)	sub 140 (7,8)
CFRD:		
– glicemie à jeun normală	sub 126 (7)	peste 200 (11,1)
– glicemie à jeun crescută	peste 126 (7)	peste 200 (11,1)
Toleranță scăzută la glucoză	100-125 (5,6-6,9)	140-199 (7,8-11)

**TABELUL 3.** Conduita în funcție de rezultatele TTGO

Rezultate screening TTGO	
NORMAL	se va repeta anual
TOLERANȚĂ SCĂZUTĂ	se va repeta peste 1 an sau mai devreme dacă parametrii clinici se agravează (funcția pulmonară, scădere ponderală nejustificată)
CFRD	monitorizarea glicemiei la 2 săptămâni, jurnal alimentar; dacă valorile sunt normale, se repetă TTGO peste 6 luni

- controlul hiperglicemiei, cu minimalizarea riscului de complicații cronice.

Factorii care trebuie luați în calcul sunt:

- apetitul;
- statusul nutrițional;
- stilul de viață;
- condițiile socio-economice;
- factorii psihologici.

Recomandările dietetice în FC sunt în contradicție cu cele din diabetul zaharat tip 1 și 2 și trebuie rezolvate în favoarea celor pentru FC.

Dieta hipercalorică, bogată în lipide, care menține statusul nutrițional trebuie să continue și în cursul CFRD. Menținerea aportului caloric crescut se va realiza atât cu glucide simple, cât și complexe. Glucidele cu index glicemic scăzut pot fi consumate și distribuite egal pe tot parcursul zilei pentru a optimiza controlul glicemic. O dietă sănătoasă trebuie să cuprindă o varietate de alimente din cele 6 grupe alimentare (fructe, legume, lactate, cereale, carne, grăsimi) care să furnizeze cele 6 tipuri de nutrienți (proteine, lipide, glucide, vitamine, minerale, apă) (1,2,6,14,15,16).

Recomandările dietetice în CFRD sunt diferite de cele din diabetul zaharat tip 1 și 2 (Tabelul 4) (1,2).

Alimentele care conțin carbohidrați afectează nivelul glicemiei, în timp ce alimentele care conțin proteine și lipide au efect scăzut. Totuși, lipidele încetinesc absorbția carbohidraților din intestin, având efect indirect asupra glicemiei (Fig. 2). Alimentele bogate în fibre nu au efecte speciale asupra

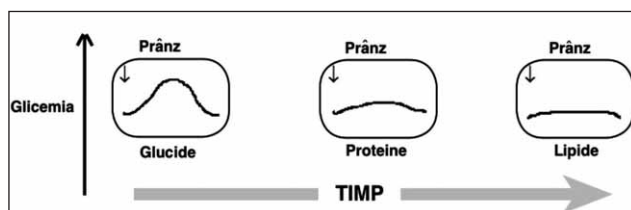


FIGURA 2. Efectele alimentelor asupra glicemiei (6)

glicemiei. Alcoolul suprimă gluconeogeneza, având efect hipoglicemic (6).

Suplimentele nutritive trebuie incluse în dieta bolnavilor cu CFRD în anumite condiții:

- suplimentele care conțin polimeri din glucoză (Polycal, Maxijul, Nutren junior, Caloreen) vor fi administrate în timpul mesei deoarece, fiind rapid absorbite, determină o creștere rapidă a glicemiei;
- suplimentele polimerice bazate pe lapte (Ensure, Scandishake, Fresubin) sunt cele mai utilizate deoarece conțin zaharuri simple care au impact asupra glicemiei, dar prezența lipidelor și a proteinelor, precum și conținutul scăzut în carbohidrați, conduc la o creștere mai mică a glicemiei (1,2,16,17).

Alimentația enterală (prin tub naso-gastric sau gastrostomă) este necesară pentru ameliorarea sau menținerea statusului nutrițional în FC. În același timp, nutriția enterală este factor de risc pentru dezvoltarea CFRD. Prin urmare, TTGO trebuie efectuat la toți pacienții propuși pentru nutriție enterală în vederea excluderii diabetului. În 64% dintre cazuri hiperglicemia este asociată cu începerea alimentației nocturne. Monitorizarea glicemiei pre- și post-nutriție enterală și minimum o dată în cursul nutriției enterale trebuie să devină practică de rutină (1,2).

Nutriția parenterală este rareori indicată ca suport nutrițional de rutină. Este rezervată pe termen scurt pacienților cu complicații ale sindromului de intestin scurt sau post-operatorii. În cursul nutriției parenterale se recomandă monitorizarea glicemiei inițial din oră în oră, apoi la 4-6 ore interval (1,2).

Modificările glicemice în cursul exercițiilor fizice depind de nivelul insulinemiei, de tipul de insulină și de momentul efectuării insulinei. Se impune monitorizarea glicemiei înainte și după activitatea fizică, cu mențiunea că hipoglicemia poate apărea la 24-36 de ore după exercițiul fizic. De asemenea, sunt necesare gustări cu glucide cu acțiune rapidă

TABELUL 4. Recomandări dietetice în diabetul zaharat tip 1 și 2 și în CFRD

	Diabet zaharat tip 1 și 2	CFRD
Calorii	sub 100% din normalul pentru vârstă și sex; uneori restricții calorice pentru a preveni obezitatea	120-150% din normalul pentru vârstă și sex (pentru a preveni malnutriția)
Lipide	30-35% din necesarul caloric	40% din necesarul caloric
Zaharuri rafinate	până la 10% din necesar	fără restricție
Carbohidrați	50-55% din necesarul caloric	45-50% din necesarul caloric
Fibre	vârsta în ani + 5 g/zi	– da, la cei bine nutriți – la malnutriți compromis aportul energetic
Proteine	10-15% din necesarul caloric; nu peste 1 g/kgc/zi	200% față de aportul normal
Sare	sub 6 g/zi	necesități crescute

în cursul și după exercițiul fizic, hidratarea înainte, în timpul și după exercițiul fizic, precum și suplimentarea cu sare (1,2).

Transplantul pulmonar nu este contraindicat la pacienții cu CFRD. La cei cu CFRD necesitățile de tratament post-transplant pot crește inițial datorită imunosupresivelor. Există și situații în care debutul CFRD post-transplant este precipitat de pulsații cu steroizi pentru rejecția acută, doze crescute de Ciclosporină sau Tacrolimus (17).

La pacienții cu FC și afectare hepatică apariția CFRD are o prevalență crescută, chiar la vârste mai mici. Transplantul hepatic este o soluție pentru evoluția pe termen lung, iar controlul periodic post-transplant al glicemiei va minimaliza riscul apariției complicațiilor pe termen scurt sau lung.

Mangementul CFRD include și monitorizarea glicemiei în cursul:

- exacerbărilor infecțioase: pacienții prezintă risc de hiperglicemie (necesarul de insulină va fi crescut de 4 ori față de doza uzuală), iar din cauza apetitului scăzut alimentele solide sunt netolerate, fiind necesară ingestia de lichide care conțin carbohidrați (lapte, suplimente) la fiecare 2-3 ore.
- tratamentului cu corticosteroizi;
- după începerea suplimentării alimentației pe cale enterală (la 2-3 ore);
- înainte și după intervențiile chirurgicale;
- simptomelor de hipoglicemie;
- sarcinii (1,2,15).

#### **Prognosticul CFRD:**

CFRD reprezintă o a doua boală cronică suprapusă suferinței cronice din FC. Momentul diagnosticului are implicații psihologice importante.

Prezența CFRD este asociată cu:

- alterarea funcției pulmonare: rata de declin a funcției pulmonare este direct proporțională cu gradul toleranței la glucoză și deficitul de insulină;

- FEV1 72% în FC comparativ cu 52% în FC asociată cu diabet (7);
- status nutrițional precar;
- scăderea ratei de supraviețuire la 25% comparativ cu 60% la cei fără CFRD (4).

Factorii de risc pentru apariția complicațiilor sunt reprezentați de durata lungă de evoluție a diabetului zaharat și controlul glicemic inadecvat.

Complicațiile microvasculare apar după 10 ani de evoluție a CFRD, fiind rare în primii 5 ani de la debutul diabetului. Sunt reprezentate de: retinopatie (10-36%), microalbuminurie (10-21%), neuropatie (3-30%), gastropatie. Nu au fost raportate până în prezent complicații macrovasculare (1,2,4,6).

## **CONCLUZII**

CFRD este una dintre cele mai importante comorbidități în FC, asociată cu mortalitate și morbiditate crescute prin agravarea disfuncției pulmonare și a statusului nutrițional. CFRD fiind o complicație cu debut insidios, trebuie căutat prin testul de toleranță la glucoză (aplicare screening) deoarece diagnosticarea precoce și intervențiile terapeutice adecvate pot diminua impactul negativ al diabetului asupra funcției pulmonare în FC.

Menținerea statusului nutrițional optim la pacienții cu FC rămâne principalul obiectiv al tratamentului și poate ameliora supraviețuirea. Recomandările dietetice specifice diabetului zaharat tip 1 și 2 nu sunt aplicabile celor cu CFRD.

Complexitatea regimului zilnic pentru FC (substituție enzimatică, multiple medicații pentru boala respiratorie, vitamine) este agravată de cerințele pentru CFRD.

Tratamentul CFRD necesită o echipă multidisciplinară, iar insulina rămâne agentul farmacologic cel mai eficient.