



ORIGINAL BREVE

Alteraciones hidrocarbonadas en pacientes impúberes con fibrosis quística

M. Martín-Frías^{a,*}, A. Lamas Ferreiro^b, P. Enes Romero^a, B. Cano Gutiérrez^a
y R. Barrio Castellanos^a

^a Unidad de Diabetes Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^b Unidad de Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

Recibido el 15 de noviembre de 2011; aceptado el 12 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 27 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;
Alteración
hidrocarbonada;
Impúber;
Cribado glucémico

Resumen

Introducción: El consenso internacional recomienda el cribado de las alteraciones hidrocarbonadas (AH) en fibrosis quística (FQ) mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG) anual desde los 10 años de edad y/o iniciada la pubertad.

Objetivos: Evaluar la presencia de AH y su posible repercusión clínica (cambios nutricionales y de función pulmonar) en pacientes impúberes con FQ.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo en 19 pacientes impúberes con FQ (68% varones). Según la SOG, clasificamos (Consenso 2010): tolerancia normal glucosa (TNG) o AH (alteración tolerancia glucosa [ATG], alteración indeterminada glucosa (AIG), diabetes [DRFQ]). Analizamos: SOG (glucemia e insulinemia), estado nutricional (IMC), función pulmonar (espirometría forzada) y función pancreática exocrina. Estudio estadístico con programa SPSS, versión-15.0 mediante pruebas no paramétricas.

Resultados: Edad media primera SOG: 8,5 años (5,8-9,8); seguimiento medio: 2 años (2-3). Al inicio: el 53% TNG y el 47% AH; evolutivamente: 4/10 pacientes con TNG desarrollan AH (3ATG, 1DRFQ), 3/4 AIG desarrollan 2ATG y 1DRFQ. Edad media aparición AH: 8,6 años (6,4-11,1). El 69% tuvo deterioro nutricional y/o de la función pulmonar el año previo al diagnóstico de AH. Dos pacientes con AH eran suficientes pancreáticos exocrinos. La insulinemia basal y el área bajo la curva de la SOG fueron comparables entre TNG y AH. El índice insulínogénico fue inferior en AH ($p=0,006$). Todos los pacientes tuvieron un pico de secreción de insulina retrasado.

Conclusiones: La frecuente detección de AH en pacientes impúberes con FQ y su repercusión clínica plantean la necesidad de adelantar su cribado. La suficiencia pancreática exocrina no excluye el desarrollo de AH.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmartinf.hrc@salud.madrid.org (M. Martín-Frías).

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Abnormal glucose
tolerance;
Prepubertal;
Glycemic screening

Abnormal glucose tolerance in prepubertal patients with cystic fibrosis**Abstract**

Introduction: Annual screening for abnormal glucose tolerance (AGT) with oral glucose test should begin by age 10 years in cystic fibrosis (CF) patients (Consensus-2010).

Aims: To examine the frequency of AGT and its outcome in prepubertal CF patients and the changes in glycemic and nutritional status and lung function over the preceding year.

Patients and methods: Retrospective study of 19 prepubertal CF patients (68% males). All subjects underwent an oral glucose tolerance test (OGTT). Results were classified as: normal glucose tolerance (NGT) or AGT (impaired glucose tolerance [IGT], CF related diabetes [CFRD] or indeterminate glucose tolerance [INDET]). We analyzed: OGTT (glucose and insulin levels), nutritional status (BMI-SD) and lung function (forced spirometry). Statistical analysis was performed with SPSS program-version-15.0, non parametric tests.

Results: Mean age at first OGGT: 8.5 years (5.8-9.8). Mean follow-up: 2 years (2-3). Initially, 47% patients had AGT and 53% NGT. In follow-up: 4/10 NGT patients developed AGT (3 IGT, 1 CFRD). Among initial AGT patients, of 4 INDET: 2 developed IGT, 1 CFRD. Mean age of AGT onset: 8.6 years (6.4-11.1). In 69% AGT patients a declining BMI-DS and/or lung function was found in the preceding year. In OGTTs performed, fasting and 2 h AUC insulin levels were comparable between NGT and AGT; however, insulinogenic index was lower in AGT patients ($p=.006$). Insulin secretion was delayed in all patients.

Conclusions: The high frequency of AGT in prepubertal CF patients and their negative clinical impact supports the usefulness of an earlier glycemic screening.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La alteración hidrocarbonada (AH) es la complicación más frecuente en fibrosis quística (FQ), asociando gran morbimortalidad^{1,2}. El fallo de la célula β pancreática es progresivo, con aparición de AH precoces previas al desarrollo de diabetes relacionada con la FQ (DRFQ). La DRFQ suele aparecer a partir del final de la segunda década de la vida y su prevalencia aumenta con la edad³. En las fases iniciales de la AH los pacientes suelen estar asintomáticos o con síntomas insidiosos, como deterioro de la función pulmonar y/o empeoramiento del estado nutricional no explicables o retraso del crecimiento y/o pubertad en la edad pediátrica^{4,5}. La mayoría de las AH precoces únicamente son detectables si se realiza su cribado. En la actualidad, los consensos nacionales⁶ e internacionales⁷ recomiendan iniciar el cribado a partir de los 10 años de edad, iniciada la pubertad, mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG) anual. Es importante corroborar si las AH están ya presentes en el estadio prepuberal, como han apuntado estudios recientes⁸⁻⁹, y si dichas alteraciones tienen repercusión clínica.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la presencia de AH precoz en pacientes impúberes con FQ y su posible relación con la situación clínico-metabólica.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo en 123 pacientes seguidos en nuestra unidad de FQ, analizando los 19 que eran impúberes al

realizar la primera SOG (68% varones). Realizamos el cribado de AH anualmente desde los 6 años de edad, o antes si existe evolución clínica tórpida, siempre que el paciente colabore. Todas las SOG se realizaron estando el paciente en fase estable de su enfermedad, sin procesos intercurrentes ni corticoterapia sistémica las 6-8 semanas previas. En la SOG (1,75 g/kg de glucosa, máximo 75 g) determinamos glucemia (mg/dl, método glucosa oxidasa, analizador AEROSET-c8000 Abbott) e insulinemia (μ U/ml, inmunoensayo, analizador Immulite-2000 Siemens) cada 30 min durante 2 h. Analizamos la fase precoz de secreción de insulina mediante el índice insulínogénico (II), definido como el cociente entre los incrementos de insulina y glucosa entre los tiempos 0 y 30 min de la SOG. Según los resultados de la SOG, dividimos a los pacientes en: tolerancia normal a glucosa (TNG), alteración de tolerancia a glucosa (ATG), alteración indeterminada a glucosa (AIG) o DRFQ, según el Consenso Americano 2010 (tabla 1).

Analizamos evolutivamente: edad (años), sexo, estadio puberal (estadios Tanner), glucemia e insulinemia en la SOG, estado nutricional (índice masa corporal [IMC] en desviaciones estándar (kg/m^2 , DE), según Hernández et al., función pulmonar (espirometría forzada: capacidad vital forzada [CVF] y volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁], expresados en porcentaje del valor predictivo para el sexo y la talla, equipo MasterLab-Erich Jaeger) y presencia de insuficiencia pancreática exocrina (necesidad de enzimas pancreáticas). Consideramos empeoramiento del estado nutritivo y/o la función pulmonar la caída de valores de IMC, CVF y/o VEF₁ en cualquier cuantía al comparar el momento del diagnóstico de AH con el año previo.

Tabla 1 Clasificación según los resultados de la sobrecarga oral de glucosa

Diagnóstico	Glucemia basal	Glucemia a los 120 min	Glucemias 30, 60 y 90 min
Tolerancia normal glucosa	< 100	< 140	-
Alteración glucemia ayunas	100-125	-	-
Alteración tolerancia glucosa	< 100	140-199	-
Alteración indeterminada glucosa	< 100	< 140	≥ 200
Diabetes	≥ 126	≥ 200	-

Los valores de glucemia se presentan en mg/dl.

Fuente: Moran et al.⁷

Análisis estadístico de datos con programa SPSS, versión-15.0. Asumiendo la no normalidad de la muestra, comparamos los datos utilizando pruebas no paramétricas; nivel de significación estadística $p < 0,05$. Datos expresados en porcentaje, mediana y rango intercuartílico.

Estudio aprobado por el comité ético del hospital. Los padres/tutores legales de los pacientes, tras ser informados, firmaron el consentimiento para participar.

Resultados

Edad media primera SOG 8,5 años (5,8-9,8): 10 pacientes (53%) tenían TNG y 9 (47%) alguna AH (4 AIG, 3 ATG y 2 DRFQ) (fig. 1A). Seguimiento medio 2 años (2-3). Durante la evolución: de los 10 pacientes con TNG inicial, 4 desarrollaron AH (3 ATG, 1 DRFQ); de los 4 pacientes con AIG, 2 desarrollan ATG y 1 DRFQ (fig. 1B). Evolutivamente desarrollaron diabetes 2/7 pacientes (29%) con AH en la primera SOG frente a 1/10 (10%) con normalidad inicial. Edad media de aparición de cualquier AH 8,6 años (6,4-11,1), AIG 7,2 años (5-10), ATG 10,4 años (7,3-12) y DRFQ 8,6 años (7,7-10,9). Ningún paciente tenía AGA.

Ningún paciente presentaba sintomatología cardinal de diabetes. Se detectó deterioro del estado nutricional y/o función pulmonar en 9/13 pacientes (69%) durante el año previo al diagnóstico de AH (tabla 2). Del total, 4/19 pacientes (21%) eran suficientes pancreáticos exocrinos y 2/13 entre aquellos con AH.

El II fue significativamente menor en los pacientes con AH vs. TNG (2,8 vs. 4,5; $p = 0,006$). No hubo diferencias en los niveles de insulina en ayunas ni en el área bajo la curva en la SOG entre los pacientes con y sin AH. Se detectó retraso del pico de insulinemia en todos los pacientes con FQ: pico a los 60 min en TNG (34,2 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [24,4-58,3]), a los 90 min en AIG (25,1 $\mu\text{U}/\text{m}$ [18,7-35,7]) y a los 120 min en ATG (49,4 $\mu\text{U}/\text{m}$ [31,9-60,1]) y DRFQ (51,9 $\mu\text{U}/\text{m}$ [46,3-80,9]) (fig. 2).

Discusión

Inicialmente, la existencia de AH en FQ se evidenció en adolescentes y adultos jóvenes; por ello, los consensos actuales recomiendan realizar su cribado anualmente a partir de los 10 años^{6,7}. En realidad, la prevalencia de AH en FQ depende del tipo de cribado, la edad de estudio y de lo estricto de su búsqueda. En nuestra experiencia⁴, en 50 pacientes con FQ (edad media 20,7 años) el 62% tenían TNG, el 20% ATG y el 18% DRFQ. Elder et al.⁸, en pacientes entre 3-20 años, evidencian una prevalencia de AH del 38% (43% ATG, 29% AGA, 14% ATG/AGA y 14% DRFQ). Moran et al.³ en 527 pacientes encuentran DRFQ en el 2% de los niños y el 19% de adolescentes. Recientemente, Ode et al.⁹ estudian 94 niños con FQ entre 6-9 años y detectan AH en el 41%. Estos resultados son semejantes a los nuestros, con AH inicial en un 47% (edad más precoz 3,75 años) presentando ya DRFQ 2 pacientes (8,5 y 8,6 años) sin ninguna sintomatología.

El diagnóstico de AH en FQ se asocia a un empeoramiento clínico iniciado años antes^{4-6,10,11}. En nuestra serie, la mayoría de los pacientes que desarrollan algún tipo de AH tienen deterioro del estado nutricional y/o función pulmonar durante el año previo al diagnóstico, aunque sin diferencias significativas en relación con aquellos con TNG. Analizando la glucemia a los 60 min de la SOG y relacionándola con la función pulmonar, no encontramos la asociación negativa de glucemia entre 141-199 mg/dl con los valores de VEF_1 recientemente comunicada por Brodsky et al.¹², ni con la FVC; tampoco una mayor tendencia en estos pacientes a desarrollar DRFQ. El pequeño tamaño de nuestra muestra limita el análisis.

Ode et al.⁹ apuntan que los niños entre 6-9 años con AH precoz son un grupo de riesgo para el desarrollo precoz de diabetes y recomiendan iniciar el cribado de AH a partir de los 6 años. Es importante señalar la edad media de diagnóstico de DRFQ en nuestra población, 8,6 años (7,7-10,9),

Tabla 2 Diferencias entre pacientes con fibrosis quísticas con y sin alteración hidrocarbonada en relación con el estado nutricional y la función pulmonar durante el año previo al diagnóstico

	IMC en DE diferencia	CVF, % diferencia	VEF_1 , % diferencia
TNG	0,07 (0 - 0,1)	-6 (-9 - +1)	-1 (-16 - +7)
AH	-0,1 (-0,3 - 0,1)	-3,5 (-8 - -1)	-5,5 (-12 - 0)
p	ns	ns	ns

AH: alteración hidrocarbonada; CVF %: capacidad vital forzada expresada en porcentaje sobre el valor predictivo; IMC en DE: índice de masa corporal expresado en desviaciones estándar; ns: diferencia no significativa; p: nivel de significación estadística; TNG: tolerancia normal a la glucosa; VEF_1 , %: volumen espiratorio forzado en el primer segundo expresado en porcentaje sobre el valor predictivo.

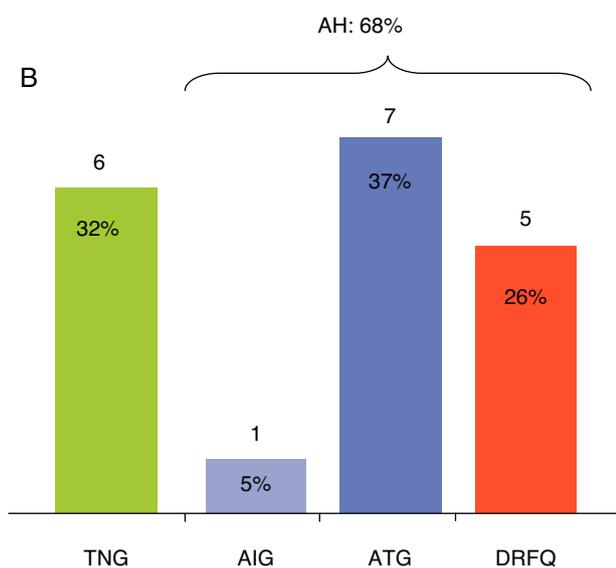
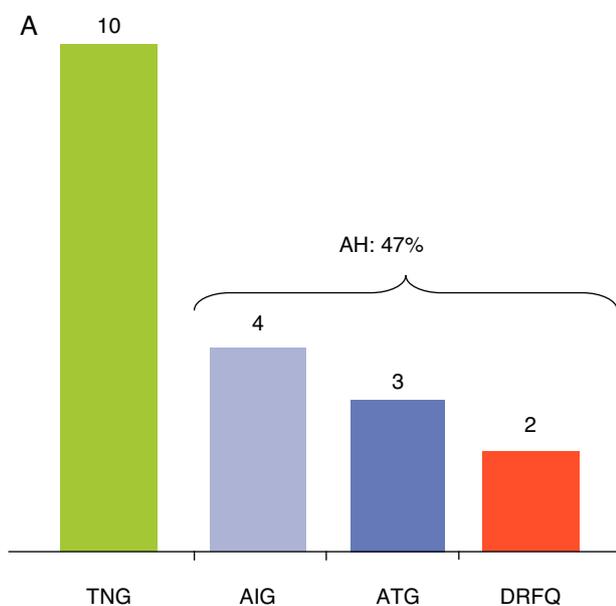


Figura 1 Alteraciones hidrocarbonadas detectadas en la sobrecarga oral de glucosa. A. Sobrecarga oral de glucosa inicial. B. Sucesivas sobrecargas orales de glucosa. TNG: tolerancia normal a la glucosa; AIG: alteración indeterminada a la glucosa; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; DRFQ: diabetes relacionada con la fibrosis quística.

teniendo el paciente más joven 6,8 años, que indica que la diabetes en FQ puede aparecer en la primera década de la vida. Por todo ello, pensamos que sería beneficioso adelantar la edad actualmente recomendada de inicio del cribado de AH en FQ, más teniendo en cuenta la mayor morbilidad en pacientes pediátricos con FQ y AH^{1,10,13,14}. Por otro lado, en FQ se ha comprobado el efecto beneficioso de la insulino terapia tanto para controlar la AH como para contrarrestar el estado catabólico secundario a la insulino penia

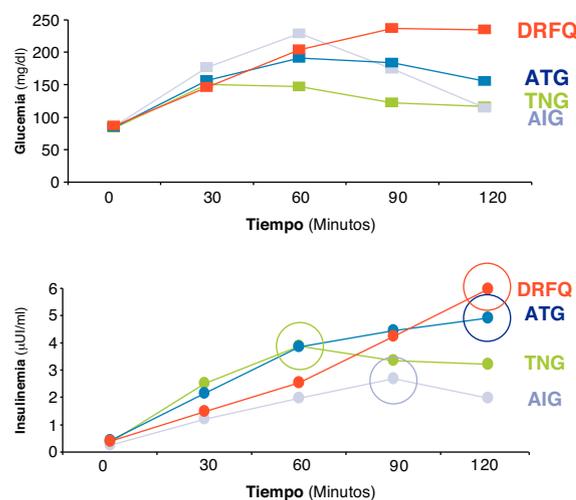


Figura 2 Niveles de glucemia e insulinemia durante la sobrecarga oral de glucosa según los resultados de la misma. TNG: tolerancia normal a la glucosa; AIG: alteración indeterminada a la glucosa; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; DRFQ: diabetes relacionada con la fibrosis quística.

que precede al diagnóstico de cualquier AH^{3,12,15-17}. Así, plantear un diagnóstico precoz implica también adelantar su tratamiento.

Es conocida la insuficiencia pancreática exocrina como factor de riesgo del desarrollo de AH en FQ. En nuestra serie, 2/13 pacientes con AH son suficientes pancreáticos exocrinos, por lo que la suficiencia pancreática exocrina no descarta el desarrollo de AH y estos pacientes no deben ser excluidos del cribado.

El II permite conocer la intensidad del pico precoz de liberación de insulina. Entre nuestros pacientes, este índice fue menor en aquellos con AH vs. con TNG, lo que demuestra la alteración de la función de la célula β pancreática¹⁸. En sujetos sanos el pico de liberación de insulina se obtiene a los 30 min de la SOG¹⁹. Todos nuestros pacientes con FQ tuvieron retraso del pico de liberación de insulina, tanto si tenían AH como TNG, en concordancia con lo detectado por Ode et al.¹⁰. El retraso de esta liberación fue progresivamente más acusado a mayor AH. Todo ello pone de manifiesto un fallo precoz y progresivo de la célula β pancreática en FQ desde la edad prepuberal.

En conclusión, la frecuente detección de AH en pacientes impúberes con FQ y su repercusión clínica plantean la necesidad de modificar las recomendaciones del cribado y apoyan adelantar su inicio. La HbA_{1c} ha sido descartada para el cribado de AH en FQ, no así la monitorización continua de glucosa, que podría ser un método precoz y útil de diagnóstico como ha sido sugerido, entre otros, por nuestro grupo²⁰. El presente estudio encuentra un retraso en la secreción de insulina tras la SOG en todos nuestros pacientes con FQ, indicando una alteración sutil de la célula β pancreática incluso en aquellos con normalidad hidrocarbonada. La suficiencia pancreática exocrina no excluye el desarrollo de AH. Se necesitan estudios prospectivos con mayor número de pacientes para determinar la edad de inicio el cribado de AH en FQ.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2010;33:311–6.
2. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al., CFRD Consensus Conference Committee. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes: a technical review. *Diabetes Care*. 2010;33:2677–83.
3. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009;32:1626–31.
4. Tofé S, Moreno JC, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in Cystic Fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:1–8.
5. Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, Dupuis A, Hanna A, Wilson DC, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with Cystic Fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. 2010;156:613–7.
6. Barrio R, García E, Gómez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz MT. Conferencia consenso: despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con fibrosis quística. *An Pediatr*. 2002;53:573–9.
7. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al., CFRD Guidelines Committee. 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*. 2010;33:2697–708.
8. Elder DA, Wooldridge JM, Dolan LM, Dáessio DA. Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with cystic fibrosis and no prior history of diabetes. *J Pediatr*. 2007;151:653–8.
9. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelmann W, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:487–92.
10. Koch D, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:343–50.
11. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, et al. CFRD: clinical impact of prediabetes and effects of insulina therapy. *Acta Paediatr*. 2001;90:860–7.
12. 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*. 2011;34:292–5.
13. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33:221–6.
14. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008;152:540–5.
15. 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;76:181–6.
16. Nathan BM, Laguna T, Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:335–41.
17. 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*. 2006;29:RC1–4.
18. O’Riordan SM, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:15–24.
19. Buccini Graciela S, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécración derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2008;48:3–21.
20. Martín-Frías M, Lamas A, Colino E, Alvarez MA, Yelmo R, Barrio R. Continuous glucose monitoring system in the screening of glucose disorders in cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:120–5.