# Alteraciones hidrocarbonadas en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Ana María Prado-Carro, Larisa Suárez-Ortega, Roque Cardona-Hernández, Marta Ramon-Krauel Sección de Endocrinología. Unidad de Diabetes. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona (España)

#### Resumen

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es la comorbilidad más común en sujetos con fibrosis quística (FQ) y forma parte de un amplio espectro de alteraciones hidrocarbonadas (AH) que presentan estos pacientes. Objetivo: caracterizar las AH en pacientes pediátricos con FQ controlados en un centro de referencia (Hospital Sant Joan de Déu (HSJD)), de Barcelona. Pacientes y Métodos: Estudio transversal descriptivo de los resultados del despistaje mediante el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en sujetos a partir de 10 años de edad con FQ controlados en el HSJD. Resultados: de 14 sujetos con FQ ≥10 años se realiza TTOG a 12 (2 sujetos excluídos por diagnóstico previo de DRFQ). Sexo masculino 7/12; edad media 12,9 años (10-17,9). La edad del diagnóstico de FQ era 0,34±0,38 años y el tiempo de evolución en el momento de realización del TTOG era 12,0±2,1 años. Según el tipo de alteración: 3 DRFQ (2 diagnóstico previo), 3 intolerancia a los hidratos de carbono y 4 con glucemia indeterminada (pico de glucemia ≥200 mg/dl en algún momento del test, con determinación <140 mg/dl a los 120 minutos). En sólo 4 sujetos el TTOG resultó normal. Conclusiones: los resultados de nuestro trabajo muestran que las AH son muy prevalentes en niños con FQ a partir de los 10 años de edad y sugieren iniciar el despistaje a edades más precoces. El diagnóstico precoz de las AH permitiría realizar un seguimiento más frecuente e iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible, que podría favorecer el retraso en el

Correspondencia:

Larisa Suárez-Ortega Sección de Endocrinología. Unidad de Diabetes Hospital Sant Joan de Déu Passeig Sant Joan de Déu nº 2 , Esplugues de Llobregat, 08950, Barcelona, España

E-mail: Isuarez@hsjdbcn.org

deterioro de la función pulmonar y/o estado nutricional.

Palabras clave: Alteraciones hidrocarbonadas, Diabetes relacionada con fibrosis quistica, Diabetes, Cribado, Niños

#### **Abstract**

Cystic fibrosis related-diabetes (CFRD) has emerged as the most common co-morbidity in cystic fibrosis (CF), but CFRD is only the last category of a progressive glucose tolerance disorder.

#### Aim

To study the presence of glucose abnormalities in pediatric patients with cystic fibrosis receiving heath-care at a reference Hospital (Sant Joan de Déu Hospital), Barcelona.

#### Patients & Methods

Descriptive cross sectional study of the outcomes of the Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) screening in CF patients who were at least 10 years old, and followed at Sant Joan de Déu Hospital.

# Results

OGTT was performed in 12/14 CF patients  $\geq$  10 years old (2/14 were exclude for having already been diagnosed with CFRD). Male gender 7/12; Mean age 12,9 years (10 – 17,9); Age at CF diagnosis was 0,34  $\pm$  0,38 years and CF duration at the time of the OGTT was 12,0  $\pm$  2,1 years. Results were classified according to the type of abnormality as: 3 CFRD (2 previously diagnosed), 3 impaired glucose tolerance and 4 indeterminate glycemia (glycemic peak  $\geq$  200 mg/dl during any time of the test with glycemic value < 140 mg/dl at time 120 min). Only 4 subjects had a normal OGTT.

# Conclusions

In accordance with prior published data from other

groups, our study shows that glucose abdnormalities are frequent in  $\geq$  10 year old CF children, which might favour performing OGTT screening earlier. An early diagnosis of glucose abnormalities would lead to a closer follow-up and early treatment which could probably delay deterioration in lung function and/or nutritional status.

Key Words: abnormal glucose metabolism, cystic fibrosis-related diabetes, diabetes, screening, children

#### Introducción

La diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) es la comorbilidad más común en pacientes con fibrosis quística (FQ). Su prevalencia se incrementa con la edad. Así pues, se estima en un 9% de los pacientes de entre 5 y 9 años de edad; el 26% de aquellos entre los 10 y 20 años; y hasta en un 40 a 50% de los pacientes adultos (1, 2). Esta entidad forma parte de un espectro de alteraciones hidrocarbonadas (AH) que abarca desde la hiperglucemia postprandial intermitente, a la intolerancia a

los hidratos de carbono (IHC), la DRFQ sin hiperglucemia en ayunas y finalmente, la DRFQ con hiperglucemia en ayunas (3).

Las guías clínicas de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) y la American Diabetes Association (ADA), recomiendan la realización anual del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en pacientes con FQ a partir de los 10 años de edad para el despistaje de AH (3,4). La presencia de DRFQ está asociada a un incremento de la morbi-mortalidad (5) caracterizada por un estado de deficiencia insulínica, catabolismo proteico, pérdida de peso, aumento en la frecuencia de exacerbaciones pulmonares y disminución de la función pulmonar, que empeoran el estado nutricional. Sin embargo, se ha descrito un deterioro lento y progresivo del estado clínico del paciente con FQ en relación a su función pulmonar y su estado nutricional entre 2 a 6 años previos al diagnóstico de DRFQ (1,5, <sup>6, 7, 8, 9)</sup>, etapas consideradas de prediabetes. Por tanto es de suma importancia la detección precoz de cualquier alteración hidrocarbonada. Estas alteraciones pueden presentarse de forma intermitente o permanente por lo que hay que tomar en cuenta

Tabla 1. Valores de glucemia (mg/dl) durante el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
	Dasai	30 11111	00 111111	90 111111	120 111111
Caso 1	84,6	145,8	165,6	142,2	118,8
Caso 2	77,4	149,4	174,6	172,8	136,8
Caso 3	91,8	127,8	158,4	167,4	124,2
Caso 4	95,4	153,0	194,4	183,6	147,6+
Caso 5	90,0	180,0	201,0*	163,8	136,8
Caso 6	95,4	183,6	154,8	108,0	109,8
Caso 7	86,4	201,6	212,4*	115,2	77,4
Caso 8	88,2	232,2*	173,4	145,8	72,0
Caso 9	82,8	120,6	212,4	221,4	169,2+
Caso 10	93,6	183,6	252,0	221,4	142,2+
Caso 11	93,6	221,4	286,2*	154,8	126,0
Caso 12	90,0	234,0	318,6	289,8	234,0¥
Media ± DE	89,1± 5,5	177,7 ± 39,1	216,9 ± 54,0	173,8 ± 50,5	132,9 ± 50,5

<sup>(\*)</sup> INDET: glucemia ≥ 200 mg/dl en los puntos medios de la curva pero con respuesta de glucemia normal a los 120 minutos.

37 Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014

<sup>(+)</sup> IHC: glucemia ≥ 140 mg/dl a los 120 minutos.

<sup>(¥)</sup> DRFQ: glucemia ≥ 200 mg/dl a los 120 minutos.

factores específicos de la FQ que pueden afectar este metabolismo, como son las infecciones respiratorias, el tratamiento glucocorticoideo, la malnutrición, la suplementación nutricional enteral, el aumento del gasto energético, la deficiencia de glucagón y otras alteraciones gastrointestinales.

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de alteraciones hidrocarbonadas en pacientes pediátricos con fibrosis quística a partir de los 10 años de edad controlados en el Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (HSJD).

# **Pacientes y Métodos**

El estudio se realizó en el HSJD (Hospital Materno-Infantil de tercer nivel asociado a la Universidad de Barcelona) entre los meses de Enero a Septiembre del año 2012. Se trata de un estudio transversal descriptivo, en el que se realizó un registro de los pacientes con fibrosis quística en seguimiento en el HSJD y se revisaron las historias clínicas respectivas. Cumpliendo las recomendaciones actuales (3,4) se realizó el TTOG como test de despistaje anual para alteraciones hidrocarbonadas a los pacientes con FQ a partir de los 10 años de edad. El TTOG se realizó en el área de hospital de día general, donde el paciente acude a las 7:30 horas tras cumplir un ayuno de al menos 8 horas. En posición decúbito supino se coloca una vía antecubital para la extracción de las muestras de sangre venosa. Al paciente se le administra un preparado de glucosa NUTER-TEC (Jarabe glucosado 75 g/200 ml, sabor a naranja) a dosis de 1,75 g/Kg de peso (hasta un máximo de 75 g), vía oral y se extraen las muestras en el tiempo 0 (previo a la administración de la glucosa) y cada 30 minutos durante 2 horas (6) para la determinación de niveles de glucemia e insulina. Las muestras son procesadas en el laboratorio central del HSJD. Los niveles de glucemia fueron medidos mediante espectrocolorimétrico con hexoquinasa por el c8000

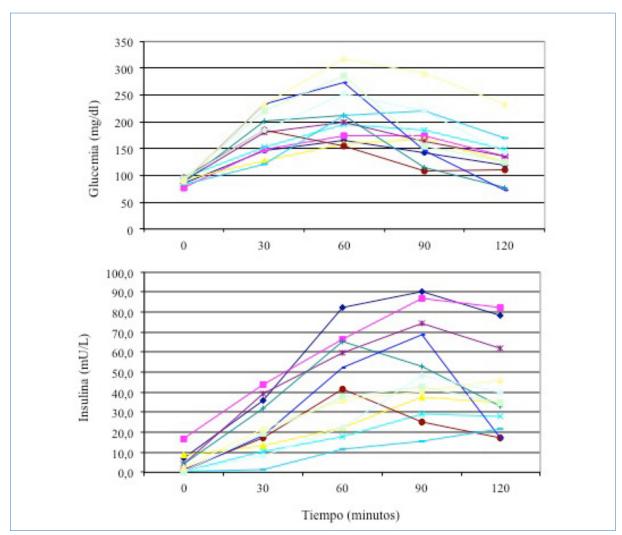


Figura 1. Valores de glucemia (mg/dl) e insulinemia (mU/L) durante el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).

Volumen 5. Número 1 38

de Abbott y los niveles de insulina medidos mediante el método enzimoinmunométrico por quimioluminiscencia Inmmulite 2000. El TTOG fue realizado cuando los sujetos se encontraban en situación basal (≥ 6 semanas tras una exacerbación respiratoria aguda y/o de tratamiento con corticoides).

#### **Resultados**

Del total de pacientes con FQ en seguimiento en el Hospital Sant Joan de Déu, 14 eran mayores de 10 años. En este grupo, la distribución por sexos fue de 6 niñas (43%) y 8 niños (57%). La edad media fue de 12,9 años (10 - 17,9 años). La edad media del diagnóstico de FQ: 0,34  $\pm$  0,38 años (media  $\pm$  DE) y el tiempo de evolución de la FQ fue de 12,0  $\pm$  2,1 años. Dos pacientes ya contaban con diagnóstico previo de DRFQ, por lo que quedaron excluídos, realizándose el TTOG a los 12 pacientes restantes.

Los resultados de glucemia obtenidos se muestran en la tabla 1, donde el 28,5% de los sujetos presentan una respuesta de glucemia completamente normal, mientras que el 21,5% presentan valores en el rango de diabetes (glucemia ≥ 200 mg/dl a los 120 minutos) y un 21,5% en rango de intolerancia a los hidratos de carbono (glucemia ≥ 140 mg/dl a los 120 minutos). Si se valoran estas dos categorías en conjunto, podemos afirmar que el 43% de los sujetos con FQ mayores a 10 años presentan ya, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Todos los pacientes presentaron una glucemia en ayunas dentro de la normalidad. El 28,5% restante presentan en el TTOG alguna determinación de glucemia ≥ 200 mg/dl en los puntos medios de la curva pero con respuesta de glucemia normal a los 120 minutos, lo que ha sido denominado por algunos autores como respuesta indeterminada (INDET) (10), aunque en la clasificación de la ADA 2010 este grupo se incluye dentro de los sujetos con respuesta normal. En la figura 1, se exponen los valores de insulinemia relacionados con los valores de glucemia en cada punto de la curva de tolerancia oral a la glucosa mostrando en 9/12 sujetos un pico máximo de secreción de insulina de 51,0 ± 24,1 mU/L (media ± DE) a los 90 minutos.

## **Discusión**

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los publicados previamente por otros grupos de investigación en cuanto a la prevalencia de diabetes relacionada con la fibrosis quística e intolerancia a los hidratos de carbono (11). La categoría indeterminada (INDET) se describe por primera vez en el Diabetes Prevention Trial-Type 1 (12) como un estado de pre-diabetes asociado con un alto riesgo

de desarrollo de diabetes en el futuro. Fue descrita por primera vez por Moran en 2009, en pacientes con fibrosis quística (10, 13). Según la clasificación de la ADA 2010, la categoría INDET está incluida dentro de los sujetos que presentan una respuesta normal (tomando en cuenta sólo el valor de glucemia a los 120 minutos), sin embargo recientemente se ha relacionado con mayor riesgo de progresión a diabetes en los pacientes con fibrosis quística (14). En nuestro estudio encontramos un 28,5% de pacientes con la categoría INDET. En la bibliografía revisada encontramos porcentajes inferiores en algunos trabajos como el de Brodsky en 2011 (10%) (15) y Noronha en 2013 (5%) (16), existiendo diferencias en la etnia y la edad de estudio. El estudio de Brodsky (15) también sugiere que la categoría INDET está asociada negativamente con el porcentaje de valor predictivo del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). La presencia de DRFQ comporta una alteración en la secreción de insulina que se presenta como una deficiencia grave pero no absoluta, de origen multifactorial, como la fibrosis pancreática, con una reducción y destrucción de la masa de células beta, y un incremento variable en la resistencia a la insulina. Durante el TTOG se puede observar un pico de secreción de insulina retardado que está relacionado con la pérdida de la primera fase de secreción de insulina (17, 18). Esta pérdida de la primera fase se evidencia en los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde tanto sujetos con respuesta normal de glucemia como sujetos con alguna AH, presentan dicho retardo en la secreción insulínica.

#### **Conclusiones**

Los resultados de nuestro trabajo, en la línea de otros grupos de investigación, muestran que las AH son muy prevalentes en niños con FQ a partir de los 10 años de edad y sugieren que el despistaje podría iniciarse a edades más precoces. El diagnóstico precoz de las alteraciones hidrocarbonadas permitiría realizar un seguimiento más frecuente e iniciar un tratamiento adecuado lo antes posible, que favoreciera retrasar el deterioro de la función pulmonar y/o el estado nutricional. Creemos que sería conveniente realizar más estudios para aumentar la evidencia clínica, y que ayuden a determinar una adecuada actitud terapéutica de inicio precoz en los sujetos con estadios precoces de las alteraciones hidrocarbonadas.

# Referencias Bibliográficas

 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: 1626-1631.

- 2. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133: 10-17.
- 3. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G *et al.* Clinical care guidelines for cystic fibrosis–related diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697-2708.
- 4. O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC and Moran A. Management of Cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10: 43-50.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146: 681-687.
- 6. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2010. *Diabetes Care* 2010; 33: S1-S100.
- 7. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 684-687.
- 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* 2000; 162: 891-895.
- 9. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N *et al.* Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90: 860-867.
- 10. Moran A. Updates on CFRD guidelines. *Pediatr Pulmonol* 2009; 32: 208-209.
- Martín-Frías M, Lamas A, Enes P, Cano B, Barrio R. Alteraciones hidrocarbonadas en pacientes impúberes con fibrosis quística. An Pediatr 2012; 77: 339-343.

- Sosenko JM, Palmer JP, Rafkin-Mervis L, Krischer JP, Cuthbertson D, Mahon J et al. Incident dysglycemia and progression to type 1 diabetes among participants in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2009; 32: 1603-1607.
- Moran A. Evidence based guidelines for cystic fibrosis related diabetes. Diabetes throughout the lifespan symposium. In 23rd Annual North American Cystic Fibrosis Conference. *Min*neapolis, MN, 15-17 October 2009.
- 14. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holmes B, Regelmann W *et al.* Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 487-492.
- 15. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein DC, 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: 292-295.
- Noronha RM, Damaceno N, Muramatu LH, Monte O, Calliari LE. Importance of screening with oral glucose tolerance test for early diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2013 Nov 21. doi: 10.1111/ pedi.12094.
- 17. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Orskov C, Holst JJ, Nerup J et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. Acta Endocrinol (Copenh) 1993; 128: 207-214.
- 18. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *Metabolism* 1994; 43: 163-167.

Volumen 5. Número 1 40