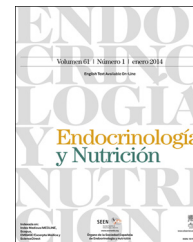


Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Resistencia insulínica, disfunción de la célula β pancreática y diferencias en los puntos intermedios de las curvas de glucemia e insulina tras una sobrecarga oral estándar de glucosa en adultos con fibrosis quística



Marta Cano Megías^{a,*}, Olga González Albarrán^a, Pablo Guisado Vasco^b,
Adelaida Lamas Ferreiro^c y Luis Máiz Carro^d

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Quirón San Camilo, Madrid, España

^c Servicio de Pediatría, Unidad de fibrosis quística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 1 de junio de 2014; aceptado el 8 de agosto de 2014

Disponible en Internet el 29 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Fibrosis quística;
Resistencia a la insulina;
Función de célula β ;
Test de tolerancia oral a la glucosa a las 2 horas

Resumen

Fundamento: La diabetes se ha convertido en una comorbilidad prevalente que tiene un impacto negativo sobre el estado nutricional, la función pulmonar y la supervivencia en la fibrosis quística.

Objetivo: Identificar alteraciones en los puntos intermedios del test de tolerancia oral a la glucosa de 2 h (OGTT), la disfunción de la célula β pancreática y la resistencia insulínica en la diabetes relacionada con la fibrosis quística.

Métodos: Analizamos de forma retrospectiva una serie de 64 pacientes mayores de 14 años, mediante los datos del primer OGTT patológico durante su seguimiento. Se determinaron la resistencia insulínica, usando el modelo HOMA-IR, la función de la célula β pancreática según Wareham, el tiempo en alcanzar la concentración máxima plasmática de insulina y glucosa y el área bajo la curva (AUC₀₋₁₂₀).

Resultados: Se incluyeron 28 mujeres y 36 varones. La media de edad de la serie fue de 26,8 años. El 26,7% tenía una tolerancia normal (TGN), un 18,3% diabetes sin alteración de la glucosa en ayunas (CFRD sin FPG), el 10% una alteración indeterminada (INDET) y el 45% intolerancia hidrocarbonada (IGT). En los valores del HOMA-IR no se encontraron diferencias entre ningún grupo. Los casos con alguna alteración diagnóstica tenían una peor función de la célula β , con un retraso significativo en la secreción de insulina, aunque no hubo diferencias en su producción total (AUC₀₋₁₂₀). El tiempo en alcanzar el pico máximo de glucosa era significativamente menor en los TGN frente al resto de categorías, siendo el AUC₀₋₁₂₀ de glucosa mayor en las distintas categorías diagnósticas frente a TGN.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mcanomegias@gmail.com (M. Cano Megías).

KEYWORDS

Diabetes;
Cystic fibrosis;
Insulin resistance;
 β -cell function;
2-hour oral glucose
tolerance test

Conclusiones: En más de la mitad de los casos el pico máximo de glucemia en la OGTT se alcanza en puntos intermedios y no en el tiempo clásico de 120 min. La secreción precoz de insulina está retrasada en los pacientes con fibrosis quística y alteraciones en el metabolismo de la glucosa, sin llegar a observarse diferencias en la producción total de la misma. La ausencia de alteraciones significativas en el HOMA-IR sugiere que la disfunción de la célula β es el principal mecanismo patogénico.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Insulin resistance, β -cell dysfunction and differences in curves of plasma glucose and insulin in the intermediate points of the standard glucose tolerance test in adults with cystic fibrosis

Abstract

Background: diabetes has become a co-morbidity with a negative impact on nutritional status, lung function and survival in cystic fibrosis.

Objective: To identify any changes in intermediate points after a 2-hour oral glucose tolerance test (OGTT), pancreatic β -cell dysfunction, and insulin resistance in cystic fibrosis-related diabetes.

Methods: It was carried out a retrospective analysis in a cohort of 64 patients affected of cystic fibrosis, older than 14 years, using the first pathological OGTT. Peripheral insulin resistance was measured using the homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), and pancreatic β -cell function was calculated according to Wareham. Time to maximum plasma insulin and glucose levels and area under the curve (AUC_{0-120}) were also measured.

Results: Twenty-eight women and 36 men with a mean age of 26.8 years were enrolled, of whom 26.7% had normal glucose tolerance (NGT), 18.3% cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia (CFRD w/o FPG), 10% indeterminate (INDET), and 45% impaired glucose tolerance (IGT). HOMA-IR values were not significantly different between the diagnostic categories. Patients with any pathological change had worse β cell function, with a significant delay in insulin secretion, although there were no differences in total insulin production (AUC_{0-120}). Time to maximum glucose levels was significantly shorter in NGT patients as compared to other categories, with glucose AUC_{0-120} being higher in the different diagnostic categories as compared to NGT.

Conclusions: In over half the cases, peak blood glucose levels during a standard OGTT are reached in the intermediate time points, rather than at the usual time of 120 minutes. Patients with cystic fibrosis and impaired glucose metabolism have a delayed insulin secretion during the standard OGTT due to loss of first-phase insulin secretion, with no differences in total insulin production. Absence of significant changes in HOMA-IR suggests that β -cell dysfunction is the main pathogenetic mechanism.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La fibrosis quística (CF) es la enfermedad genética letal con herencia autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica. Se produce por una mutación en el gen codificador de la proteína transmembrana reguladora de la conductabilidad de la fibrosis quística (CFTR) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2). Se han identificado más de 1.500 mutaciones, pero la más frecuente es la delección de una fenilalanina en la posición 508 ($\Delta F508$), afectando aproximadamente al 94% de los individuos; ninguna de las demás mutaciones supera el 5%^{1,2}. En España su incidencia oscila entre uno por cada 2.810-8.028 nacidos vivos, dependiendo de la diferente prevalencia de la mutación $\Delta F508$ ^{3,4}. En las últimas décadas la supervivencia de los pacientes

con CF ha mejorado significativamente gracias a los avances en los cuidados médicos respiratorios y nutricionales, llegando a alcanzar una esperanza de vida entre 30 y 40 años de edad⁵. La diabetes relacionada con la fibrosis quística (CFRD), y otras alteraciones del metabolismo hidrocabonado, constituyen una de las comorbilidades más frecuentes en la actualidad, si bien los primeros casos descritos de CFRD e intolerancia a la glucosa (IGT) en CF datan de 1955⁵. La prevalencia de CFRD aumenta con la edad: 9% de 5-9 años, 26% de 10-20 años y aproximadamente hasta un 50% a los 30 años. Entre los 15 y 30 años el porcentaje de pacientes con tolerancia normal a la glucosa (TGN) desciende casi linealmente, a pesar de que su estimación es difícil de precisar, ya que el estado de tolerancia a la glucosa varía de año a año en los pacientes con CF⁶⁻¹⁰. Se estima que el riesgo de

muerte atribuible a la diabetes en la CF está comprendido entre el 31% y el 55%, independientemente de otras complicaciones de la CF¹¹; aunque la tasa de mortalidad global ha disminuido en los últimos años desde 6,7 (1992-1997) a 3,5 (2003-2008) por 100 personas-año¹². Por lo tanto, un diagnóstico precoz de CFRD y un adecuado manejo terapéutico son claves en el seguimiento de estos pacientes, no solo en la infancia, sino como un factor clínico determinante en el pronóstico en la adolescencia y la edad adulta.

El test de tolerancia oral de glucosa (OGTT) es la prueba diagnóstica de elección, puesto que los niveles de glucemia basal en ayunas (FPG) usados como único test de *screening* dejarían sin diagnosticar a más de 2/3 de los pacientes con CFRD¹³. Sin embargo, el pico de glucemia máximo a los 120 min puede estar ausente en un gran número de pacientes con CF, por lo que se cree necesario extraer muestras cada 30 min durante dicha prueba. Se ha observado que los sujetos con CF sin CFRD presentan niveles máximos de glucemia a los 30, 60 y 90 min, pero niveles de glucemia similares a los controles sanos, tanto basales como a los 120 min¹⁴, y que puede que estas alteraciones más sutiles tengan relevancia clínica^{15,16}. De este modo, en los últimos años diversos autores han señalado que la glucemia a los 60 y 90 min puede ser más sensible para detectar intolerancia a la glucosa en estos pacientes¹⁴. La *U.S. Cystic Fibrosis Foundation*¹⁷ y la *International Society of Pediatric & Adolescent Diabetes*¹⁸ no diferencian entre CFRD con o sin FPG, puesto que recientemente se ha sugerido que el tratamiento de ambas conllevaría beneficios en relación con el estado nutricional y la función pulmonar^{19,20}.

Los objetivos de este estudio son evaluar las diferencias de la curva del OGTT (sobre todo la existencia de alteraciones en los puntos intermedios), la resistencia insulínica y la función de la célula β pancreática entre los casos con TGN y las distintas categorías diagnósticas de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en una cohorte de pacientes adolescentes y adultos con CF.

Material y métodos

Sujetos

Se recogieron una serie de variables en pacientes con CF en seguimiento por la unidad multidisciplinar de fibrosis quística del Hospital Universitario Ramón y Cajal durante los años 2011-2012. Los pacientes fueron diagnosticados de CF según los criterios de Rosenstein y Cutting (1998) y la *European Cystic Fibrosis Society*.

En el estudio se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron los siguientes criterios: diagnóstico de CF, edad mayor de 14 años y *screening* anual de diabetes mediante la realización de un OGTT. Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 14 años y datos incompletos en el OGTT, ausencia de registros de función pulmonar y parámetros nutricionales coincidentes en el tiempo, embarazo, las infecciones virales por VIH, VHC y/o VHB, y el trasplante de órgano en el momento o previo a la realización del OGTT.

Métodos

Para la recogida de datos se utilizaron las historias clínicas, tanto electrónicas como las depositadas en el archivo

del centro. Se analizaron aquellos datos correspondientes al año diagnóstico del primer OGTT de *screening* patológico, es decir, con alguna de las categorías diagnósticas definidas por la *American Diabetes Association* (ADA)¹⁷. En los pacientes sin OGTT patológico se recogieron los datos correspondientes al último OGTT realizado.

El estudio fue aprobado por el comité de ética local (número de registro 063/12).

Test de tolerancia a la glucosa

El OGTT consiste en la administración de una solución oral que contiene 1,75 g/kg de glucosa (máxima dosis 75 g), disuelta en agua. Posteriormente se recogen muestras sanguíneas para determinar los niveles basales de insulina y glucosa y a los 30, 60, 90 y 120 min.

Se definieron los grupos de estudio siguiendo los criterios para CFRD y otras alteraciones del metabolismo de la glucosa —IGT y alteración indeterminada de la glucosa (INDET)— por la *North American CF Consensus Conference* (2010) y *American Diabetes Association* (ADA)^{12,17}. El OGTT se realizó durante un periodo de estabilidad de la enfermedad de al menos 6 semanas —definido como la ausencia de procesos infecciosos intercurrentes, corticoterapia y/o antibioterapia sistémica u hospitalizaciones— y como método de *screening* anual desde los 10 años de edad, según las recomendaciones de la *U.S. Cystic Fibrosis Foundation*¹⁷ y de la *International Society of Pediatric & Adolescent Diabetes*¹⁸.

La glucosa plasmática se determinó mediante el método de la glucosa oxidasa (Beckman Glucose Analyser; Beckman Instruments, Fullerton, California, EE. UU.). Las determinaciones séricas de insulina se realizaron mediante un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (IMMULITE 2000, Siemens Medical Solutions Diagnostics. Los Ángeles, CA, EE. UU.). Los máximos coeficientes intraensayo e interensayo eran 5,5% y 7,3% para la insulina. La sensibilidad analítica del ensayo para la insulina fue de 2 mU/l. Los valores de glucemia están expresados en mg/dl y de insulina en mU/l.

La resistencia a la insulina se estudió mediante el modelo de homeostasis HOMA-IR, que requiere solo de los valores basales de glucosa e insulina (G_0 [mmol/l] $\times$ I_0 /22,5)²¹. La función de la célula β pancreática (mU/mmol) se evaluó mediante la ratio del incremento de insulina a los 30 min ($I_{30}-I_0$ mU/l) entre la glucosa a los 30 min durante el OGTT (en mmol/l), basándonos en el modelo de Wareham et al.²² y la metodología de Yung et al.²³

Las pruebas funcionales respiratorias se realizaron mediante un sistema de espirometría siguiendo los procedimientos modificados en 1987 por el *National Institute for Occupational Safety and Health* y la *American Thoracic Society*. Los resultados del volumen respiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) se expresan como el porcentaje del valor predicho para la edad, sexo, etnia, peso y altura, según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Análisis estadístico

Las variables cualitativas están expresadas en sus respectivas frecuencias y las continuas con distribución normal

Tabla 1 Características clínicas, genéticas y de función pulmonar de los pacientes sometidos a test de sobrecarga oral de glucosa y con los trastornos de la glucemia relacionados con fibrosis quística

	N	Pacientes (%)	Media (DE)
Edad de entrada en estudio (años)	63		26,8 (9,5)
Edad de diagnóstico de fibrosis quística (años)	61		1 (I _{p25-75} 5,5)*
Género	64		
Varón		36 (56,25)	
Mujer		28 (43,75)	
Estatus mutacional $\Delta F508$	64		
Heterocigótico		48 (75)	
Homocigótico		15 (23,4)	
Desconocido		1 (1,6)	
Tolerancia normal a la glucosa (TGN)	60	16 (26,7)	
Diabetes relacionada con la fibrosis quística sin alteración de la glucemia basal (CFRD sin FPG)	60	11 (18,3)	
Tolerancia indeterminada (INDET)	60	6 (10)	
Intolerancia hidrocarbonada (IGT)	60	27 (45)	
Enfermedad pulmonar	62	61 (98,4)	
Enfermedad pancreática exocrina	62	46 (74,2)	
IMC	61		20,3 (3,3)
FEV1 total (%)	61		69,5 (20,4)
CVF %	61		75,1 (19)

* mediana e IQR.

fueron expresadas con medias (y su desviación estándar); las que no cumplieran con dicha distribución normal fueron mostradas con sus medianas y rango intercuartil (IQR, I_{p25-p75}). La distribución normal de las variables fue comprobada mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó la prueba de la «t» de Student bimodal para datos independientes como test paramétrico en las variables continuas con distribución normal. Para aquellas con ausencia de distribución normal se utilizó la U de Mann-Whitney, excepto en aquellos casos en los que una transformación logarítmica de los datos presentara un mejor ajuste del modelo en la comparación de las diferentes categorías diagnósticas en el área bajo la curva (AUC₀₋₁₂₀) y en el tiempo para alcanzar la concentración máxima plasmática de insulina y glucosa (T_{máx} en minutos). Dichos tiempos para alcanzar la concentración máxima de insulina y glucosa se calcularon asumiendo una distribución gaussiana de los datos en el OGTT.

Para todos los análisis se consideró una p significativa <0,05 (bilateral). Los análisis estadísticos fueron realizados mediante los programas SPSS, versión 18.0 (Chicago, IL, EE. UU.) y MedCalc Statistical Software, versión 13.1.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica; <http://www.medcalc.org>; 2014).

Resultados

La media de edad a la entrada en el estudio fue de 26,8 años (DE 9,5). La muestra estaba formada por un total de 64 sujetos, de los cuales 60 casos fueron finalmente incluidos

en el análisis. Las características generales de la serie están recogidas en la [tabla 1](#).

El 26,7% (n = 16) tenían una TGN tras el OGTT. La CFRD sin FPG se detectó en el 18,3% (n = 11) de los pacientes. No hubo ningún caso de CFRD con FPG. La categoría INDET fue encontrada en el 10% (n = 6) y la IGT en el 45% (n = 27) de los casos. En ningún paciente se detectó una glucemia basal alterada en ayunas (FPG).

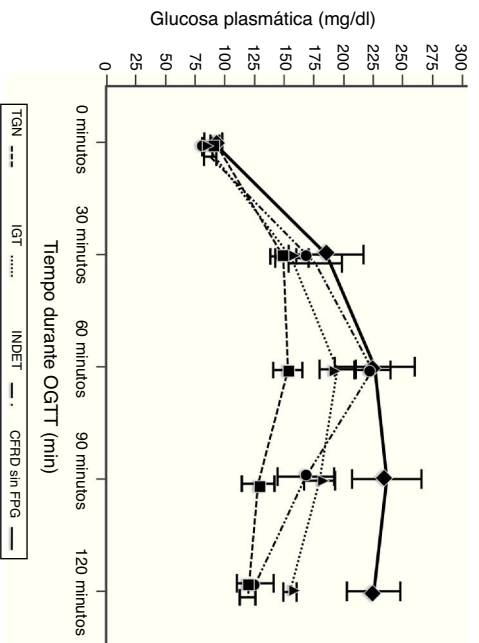
Estado glucémico y respuesta de glucosa e insulina en el test de tolerancia a la glucosa

El pico máximo de glucemia se alcanzó a los 30 min en el 10,9% de los pacientes, a los 60 min en el 50%, a los 90 min en el 15,6% y a los 120 min en el 6,3% de los casos. En el caso del pico máximo de insulina, este se objetivó a los 120 min en el 40,6% de los pacientes, mientras que el 25% lo alcanzó a los 90 min, el 10,9% a los 60 min y, finalmente, el 3,1% a los 30 min del OGTT.

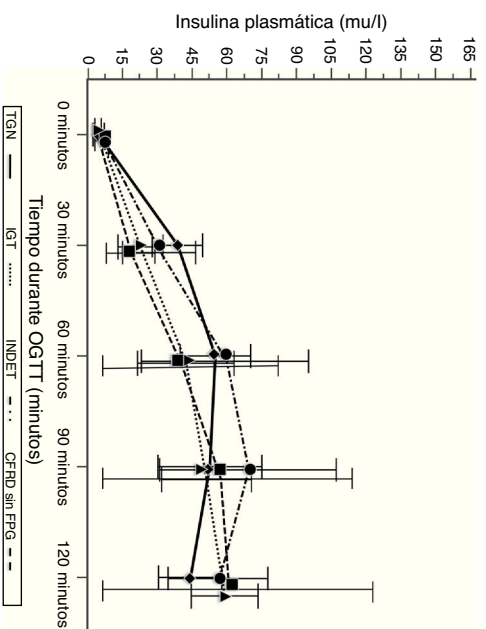
Al comparar los casos con TGN frente a los que presentaban criterios de CFRD sin FPG ([tabla 2](#); [fig. 1](#)), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores medios de la glucosa plasmática ya desde el minuto 30 de la prueba (p = 0,018), manteniéndose esta diferencia en las siguientes mediciones a los 60, 90 y 120 min (p < 0,001, en cada uno de estos puntos). En el caso de los valores plasmáticos de insulina las diferencias las encontramos en niveles más disminuidos a los 30 minutos en los casos con CFRD sin FPG (p = 0,022), y más elevados a los 90 min (p < 0,001) ([tabla 2](#); [fig. 2](#)).

Tabla 2 Diferencias en la curva de sobrecarga oral de glucosa entre TGN y las distintas categorías de alteraciones hidrocarbonadas

	TGN	CFRD sin FPG	t (intervalo diferencia 95%)	p	IGT	t (intervalo diferencia 95%)	p	INDET	t (intervalo diferencia 95%)	p
Glucosa basal	81,13 (7,16)	93,36 (14,14)	-1,78 (-18,19, 1,71)	0,1	89,85 (9,61)	-1,7 (-10,33, 0,88)	0,1	88 (4,86)	-0,9(-9,53, 3,78)	0,38
Insulina basal	5,09 (3,87)	3,74 (2,48)	- (-1,78, 4,49)	0,23	4,16 (3,33)	- (-1,32, 3,19)	0,32	3,72 (2,13)	- (-2,14, 4,89)	0,86
Glucosa 30 min	151,67 (21,89)	185,3 (43,84)	-2,55 (-60,92, -6,35)	0,02	160 (34,43)	-0,84 (-28,35, 11,69)	0,41	172,83 (20,73)	-2,03 (-42,99, 0,66)	0,06
Insulina 30 min	42,03 (21,83)	20,58 (15,23)	2,47 (3,36, 39,56)	0,02	24,1 (23,5)	2,41 (2,91, 32,96)	0,02	28,13 (15,35)	1,42 (-6,65, 34,45)	0,17
Glucosa 60 min	149,75 (24,6)	226,4 (47,22)	-5,46 (-105,65, -47,65)	< 0,001	200,35 (36,78)	-4,86 (-71,63, -29,57)	< 0,001	219,33 (13,89)	-6,49 (-91,96, -47,21)	< 0,001
Insulina 60 min	56,19 (25,65)	47,4 (60,58)	0,49 (-28,33, 45,9)	0,63	45,1 (51)	0,78 (-17,62, 39,79)	0,42	57,12 (35,01)	-0,07 (-29,65, 27,79)	0,95
Glucosa 90 min	122,8 (27,92)	236,5 (41,15)	- (-142,18, -85,22)	< 0,001	186,17 (31,58)	- (-85,54, -43,2)	< 0,001	165,33 (21,73)	- (-69,26, -15,81)	0,016
Insulina 90 min	52,96 (37,33)	67,4 (89,07)	-8,26 (-68,86, 39,98)	< 0,001	55,17 (47,83)	-0,15 (-31,47, 27,05)	0,88	66,88 (36,97)	-0,77 (-51,57, 23,72)	0,45
Glucosa 120 min	111,44 (19,23)	229,36 (32,9)	- (-138,57, -97,28)	< 0,001	163,22 (15,38)	- (-62,55, -41,02)	< 0,001	124,5 (14,22)	- (-31,15, 5,02)	0,12
Insulina 120 min	44,61 (22,34)	72,14 (94,71)	-1,13 (-78,29, 23,23)	0,27	61,63 (35,41)	-1,72 (-37,03-2,99)	0,09	53,92 (20,84)	-0,89 (-31,26, 12,63)	0,39

**Figura 1** Concentración media de glucosa en mg/dl después del test de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con fibrosis quística y diferentes categorías diagnósticas de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

TGN frente CFRD sin FPG: $p = 0,018$ a los 30 min; $p < 0,001$ a los 60, 90 y 120 min. TGN frente IGT: $p < 0,001$, a los 60, 90 y 120 min; $p = NS$ a los 30 min. TGN frente INDET: $p = NS$ a los 30 y 120 min; $p < 0,001$ a los 60 min y $p = 0,016$ a los 90 min. CFRD sin FPG: diabetes relacionada con la fibrosis quística sin glucemia basal en ayunas alterada; IGT: intolerancia a la glucosa; INDET: alteración de la glucosa indeterminada; TGN: tolerancia normal a la glucosa.

**Figura 2** Concentración media de insulina en mU/l después del test de sobrecarga oral de glucosa en pacientes con fibrosis quística y diferentes categorías diagnósticas de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.

TGN frente CFRD sin FPG: $p = 0,022$ a los 30 min; $p < 0,001$ a 90 min; $p = NS$ a 60 y 120 min. TGN frente IGT: $p = 0,021$ a los 30 min; $p < 0,001$, a los 60, 90 y 120 min. TGN frente INDET: $p = NS$ a los 30, 60, 90 y 120 min.

CFRD sin FPG: diabetes relacionada con la fibrosis quística sin glucemia basal en ayunas alterada; IGT: intolerancia a la glucosa; INDET: alteración de la glucosa indeterminada; TGN: tolerancia normal a la glucosa.

Tabla 3 Categorías de alteraciones hidrocarbonadas y parámetros de glucosa plasmática en función del área bajo la curva y el tiempo en alcanzar la concentración máxima

	TGN (n = 16)	CFRD sin FPG (n = 11)	IGT (n = 27)	INDET (n = 6)
<i>Glucosa plasmática (mg/dl)</i>				
$T_{\max}$ (min)*	52,5 (17,32) IC 95%: 43,27-61,73	76,36 (28,03)** IC 95%: 54,54-95,19	73,84 (24,34)*** IC 95%: 64,01-83,68	60**** IC 95%: 54,01-66,99
AUC ₀₋₁₂₀ *****	5.344,7 (2.037,4) IC 95%: 4.259,0-6.430,4	12.923,2 (3.115,1)***** IC 95%: 10.830,41-15.016,0	9.058,9 (2.538,0)***** IC 95%: 8.033,7-10.084,0	9.352,5 (1.209,5)***** IC 95%: 8.083,2-10.621,8

* Valores de p frente al resto de categorías (global): TGN, p = 0,005; CFRD sin FPG, p = 0,18; IGT, p = 0,06; INDET, p = 0,42.

** TGN vs CFRD sin FPG para $T_{\max}$: t = 2,74, 23,86 (IC 95% 5,93-41,8), p = 0,01.

*** TGN vs IGT para $T_{\max}$: t = 2,75; 19,72 (IC95% 5,25-34,2), p = 0,008.

**** TGN vs INDET para $T_{\max}$: t = 1,04; 7,5 (IC95% -7,47- 22,47), p = 0,3.

*****Valores de AUC₀₋₁₂₀. TGN, CFRD sin FPG frente resto de la serie (para cada categoría) p < 0,001; INDET, p = 0,7; IGT, p = 0,35.

*****TGN vs CFRD sin FPG para AUC₀₋₁₂₀: t = 7,67; 7.578,5 (IC95% -5.542,0-1.932,0), p < 0,001. TGN vs IGT para AUC₀₋₁₂₀: t = 5,12; 4.087,26 (IC 95%: 2.476,1-5.698,4); p < 0,001; TGN vs INDET para AUC₀₋₁₂₀: UMW 6,00, Z = 3,1; p = 0,002.

En la comparación de los valores de glucosa e insulina para los grupos de TGN e IGT (tabla 2), las diferencias se mantuvieron para los valores de glucosa a los 60, 90 y 120 min (p < 0,001 en cada uno de estos puntos), y también en los niveles de insulina más bajos a los 30 min en el caso de IGT (p = 0,021). En el caso de TGN e INDET, las diferencias únicamente se observaron en los valores de glucemia plasmática a los 60 y 90 min (p < 0,001 y p = 0,016, respectivamente).

El tiempo en alcanzar el pico máximo ($T_{\max}$ minutos) de glucosa fue significativamente menor en los TGN frente al resto de categorías de forma global (TGN 52,5 min [17,32] vs 71,59 min [24,39], t = -2,87, -19,09 [IC 95%: -32,4, -5,78], p = 0,005). $T_{\max}$ de glucosa de CFRD sin FPG e IGT estaba también significativamente retrasado respecto a los TGN (tabla 3), pero no en el caso de INDET. Al realizar las AUC₀₋₁₂₀ de glucosa también se encontraron diferencias entre TGN y el resto de las categorías (5.344,7 [2.037,4] vs 10.178,9 [3.050,3], t = -5,87; -4.834,2 [IC 95%: -6.484,1, -3.184,3], p < 0,001), alcanzando, además, mayores valores en cada una de ellas respecto a la TGN (tabla 3).

En el caso de la insulina plasmática, $T_{\max}$ (minutos) estaba aún más retrasado si los pacientes presentaban alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado (TGN 73,13 [28,92]

vs 109,50 [17,39], Z = 4,37, p < 0,001); en el caso de IGT y el resto de categorías estaba especialmente retrasado (IGT 111,92 [18,12] vs 88,00 [28,33]; Z = 3,58, p < 0,001). Además estas diferencias en $T_{\max}$ para la insulina se mantuvieron al comparar entre sí TGN frente a CFRD sin FPG o IGT, pero no en el caso de INDET.

En el AUC₀₋₁₂₀ de insulina no se hallaron diferencias significativas al comparar los grupos frente a TGN (tabla 4).

Resistencia a la insulina y función de la célula β

En los valores del HOMA-IR (tabla 5) no se encontraron diferencias significativas (TGN 1,04 [0,88] vs CFRD sin FPG 0,85 [0,58]; Z = -0,45, p = 0,68; vs IGT 0,96 [0,79], Z = -0,1, p = 0,93; vs INDET 0,79 [0,42]; Z = -0,04 p = 0,97).

Sin embargo, sí se obtuvieron diferencias estadísticas en la determinación de la función de la célula β (tabla 5) al comparar aquellos pacientes con TGN frente a CFRD sin FPG y frente a IGT (TNG 4,34 [2,2] mU/mmol vs CFRD sin FPG 1,6 [1,23] mU/mmol, t = 3,24; 2,74 [IC 95%: 0,98-4,5], p = 0,004; vs IGT 2,2 [2,46] mU/mmol, t = 2,78; 2,14 [IC 95%: 0,58-3,69], p = 0,008), pero no en el caso del grupo INDET, que mantuvo una secreción de insulina más preservada

Tabla 4 Categorías de alteraciones hidrocarbonadas y parámetros de insulina plasmática en función del área bajo la curva y el tiempo en alcanzar la concentración máxima, resistencia insulínica (HOMA-IR) y función de la célula β pancreática

	TGN (n = 16)	CFRD sin FPG (n = 8)	IGT (n = 27)	INDET (n = 6)
<i>Insulina plasmática (mU/l)</i>				
$T_{\max}$ (min)*	73,13 (28,92) IC 95%: 57,72-88,53	112,5 (13,89)** IC 95%: 100,89-124,11	111,92 (18,12)*** IC 95%: 104,61-119,24	95 (12,25)**** IC 95%: 82,14-107,85
AUC ₀₋₁₂₀ *****	4.268,5 (4.733,9) IC 95%: 3.289,9-5.538,2	3.017,2 (2.342,9)***** IC 95%: 1.408,2-6.464,7	4.055,7 (3.799,2)***** IC 95%: 2.521,2-5.590,3	4.982,1 (4.478,3)***** IC 95%: 2.150,6-7.814,4

* Valores de p frente al resto de categorías: TGN p < 0,001; CFRD sin FPG, p = 0,14; IGT, p = 0,001; INDET, p = 0,21.

** TGN frente CFRD sin FPG para $T_{\max}$: t = 3,62, 39,38 (IC 95%: 16,81-61,94); p = 0,002.

*** TGN frente IGT para $T_{\max}$: UMW 57; Z 4,25; p < 0,001.

**** TGN frente INDET para $T_{\max}$: t = 1,77; 21,88 (IC 95%: -3,87-47,62); p = 0,09.

*****Valores de AUC₀₋₁₂₀ frente al resto de la serie (para cada categoría): TGN, p = 0,19; CFRD sin FPG, p = 0,44; IGT, p = 0,16; INDET, p = 0,23.

*****TGN frente CFRD sin FPG (transformación logarítmica) para AUC₀₋₁₂₀: t = -1,23, -0,15 (IC 95%: -0,41-0,1); p = 0,23. TGN frente IGT (transformación logarítmica); t = -1,54; -0,13 (IC95% -0,3, -0,04), p = 0,13. TGN frente INDET: t = 0,22; 245,31 (IC 95%: -2.068,6-2.559,2), p = 0,83.

Tabla 5 Categorías de alteraciones hidrocarbonadas y parámetros de resistencia insulínica (HOMA-IR) y función de la célula β pancreática

	TGN (n = 16)	CFRD sin FPG (n = 8)	IGT (n = 27)	INDET (n = 6)
HOMA-IR	1,04 (0,88)	0,85 (0,58)*	0,96 (0,79)**	0,79 (0,42)***
Función β (mU/mmol)	4,34 (2,2)	1,6 (1,23)****	2,2 (2,46)*****	2,65 (1,79)*****

* TGN vs CFRD sin FPG, $p = 0,68$.** TGN vs IGT, $p = 0,93$.*** TGN vs INDET, $p = 0,97$.**** TGN vs CFRD sin FPG, $p = 0,004$.***** TGN vs IGT, $p = 0,008$.***** TGN vs INDET $p = 0,11$.

(vs INDET 2,65 [1,79] mU/mmol, $t = 1,66$; 1,68 [IC 95%: -0,44, -3,81], $p = 0,11$).

Discusión

Uno de los principales factores fisiopatogénicos en el desarrollo de CFRD es la disfunción de la célula β pancreática^{8,24}. La primera fase de la secreción de insulina en respuesta a una sobrecarga de glucosa intravenosa, y a otros estímulos secretores de insulina, está alterada en adultos con CF. Dicha alteración también se ha descrito tras la sobrecarga oral de glucosa^{8,25,26}. El tiempo requerido para alcanzar el pico de insulina está retrasado desde los 30-60 min en los sujetos sanos hasta los 90-120 min en los sujetos con CFRD⁸. Esta pérdida de la primera fase de la secreción de insulina puede aparecer incluso en sujetos con CF y TGN^{6,18,25,26}.

Los resultados de nuestra serie son similares a los publicados por Hammed et al.¹⁵, a pesar de desarrollar metodologías no completamente superponibles. En este trabajo los autores comunican que el pico máximo de glucosa se alcanzaba a los 60 min en la mitad de los casos, y a los 90 min en el 33%; el pico máximo de insulina también estaba retrasado, siendo a los 120 min en el 42% de los casos y a los 90 min en el 24%.

Por tanto, se puede deducir que el pico de máxima glucemia no se alcanzaría en la mayor parte de los pacientes con CF en el tiempo clásico de 120 min, tal y como se exige para el diagnóstico de CFRD. En este sentido, sería necesario profundizar en la importancia de los valores de glucemia en los puntos intermedios del OGTT. Se ha sugerido que los sujetos con CF sin CFRD ya presentan hiperglucemia a los 30, 60 y 90 min, pero niveles de glucemia similares a los controles sanos en niveles basales y a los 120 min. De este modo, la glucemia a los 60 y 90 min podría ser más sensible para detectar la intolerancia a la glucosa en estos pacientes¹⁴. Estos resultados podrían tener relevancia clínica, ya que recientemente se ha sugerido una asociación entre una peor función pulmonar y la presencia de hiperglucemia en los puntos intermedios del OGTT —concretamente con un valor de glucemia a los 60 min por encima de 140 mg/dL— sin encontrarse una correlación entre la función pulmonar y los niveles de glucemia a los 120 min¹⁶. En relación con lo previo, varios trabajos estudian los sistemas de monitorización continua de glucosa como método para un diagnóstico precoz en estos pacientes, los cuales mediante el OGTT tendrían un perfil de glucemia normal^{14,27,28}.

El AUC₀₋₁₂₀ de glucosa obtenido en nuestra serie fue mayor en aquellos casos con alguna alteración en el metabolismo hidrocarbonado frente a los TGN, siendo estos resultados similares a los obtenidos por otros investigadores^{23,29,30}.

Al comparar los datos de la glucemia del OGTT del año diagnóstico del grupo TGN frente a las otras categorías se objetivan diferencias significativas en los puntos intermedios, incluso a los 30 min en los casos de CFRD. Al igual que sugieren Lee et al., se debería estudiar la posibilidad de usar como método de *screening* un test más simple. Lee et al.³¹ estudiaron el test de sobrecarga de glucemia con 50 g de glucosa (1 h-CGT) midiendo la glucemia a los 60 min. Se realizó el 1 h-CGT a 31 pacientes con CF y una semana más tarde el OGTT. En 9 pacientes se detectó hiperglucemia en ambos test, pero en 11 pacientes solo en el 1 h-CGT (glucemia > 140 mg/dL), porque normalizaban los niveles de glucemia a las 2 h del OGTT. Los autores concluyen que el 1 h-CGT podría ser un test útil para detectar la hiperglucemia posprandial y, además, identificar a los pacientes con un 2 h-OGTT alterado.

En nuestra serie, y respecto al pico máximo de insulina, la mayoría de los pacientes lo presentaban a los 90 y 120 min. Diversos estudios previos han demostrado alteraciones en la primera y la segunda fase de la secreción de insulina, mediante el uso del *clamp* hiperglucémico y mediante la prueba intravenosa de tolerancia a la glucosa^{29,32-36}. Nuestros resultados muestran diferencias significativas en el tiempo medio necesario para alcanzar el pico máximo de insulinemia, siendo menor en el caso de sujetos con TGN, pero no se obtuvieron diferencias en el AUC₀₋₁₂₀ (es decir, en la secreción total de insulina). Dicho de otro modo, la característica de los pacientes con CF y alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado sería el retraso en la secreción de insulina y no la cantidad total de insulina producida. Battezzati et al.³³ objetivaron que la producción de insulina durante el OGTT alcanzaba unos niveles similares a los controles sanos, a pesar de la disfunción de la célula β y la alteración en la secreción de insulina en la fase precoz en los pacientes con CF, sugiriendo que la tasa de secreción absoluta de insulina (o el AUC₀₋₁₂₀ de insulina) no es una medida precisa para describir los defectos en la función de la célula β , y que el retraso en la secreción de insulina y la secreción total son factores distintos que afectan a la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, otros autores encuentran una disminución en la secreción total de insulina al comparar el AUC₀₋₁₂₀ de los casos de CF frente a controles sanos^{23,37}.

En nuestra serie, los casos con TGN tenían una mejor función de la célula β que aquellos pacientes con CFRD sin FPG o IGT. El grupo INDET mantenía una secreción de insulina más preservada y no hubo diferencias significativas. Yung et al.²³ estudiaron en su serie a un subgrupo de 30 pacientes CF, con distintas categorías diagnósticas de alteración hidrocarbonada, y 16 controles sanos, y observaron que la función de la célula β estaba disminuida en los sujetos con CF respecto a los controles sanos ($p < 0,001$). Además, los pacientes con CF presentaron niveles mayores de glucemia a los 90 min respecto a los controles sanos de forma significativa, pero ambos grupos tuvieron niveles de glucemia similares a los 120 min.

Respecto al HOMA-IR no se objetivaron valores sugerentes de resistencia insulínica en ninguno de los grupos. Este método fue descrito en primer lugar por Matthew et al. en 1985²¹, y ha sido utilizado para estudiar la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos tipo 2 y no diabéticos, aunque no se ha definido como un método preciso en los estados de déficit de insulina³⁸. Los resultados obtenidos mediante este índice deben interpretarse con cautela, ya que en los pacientes con CF se han descrito estados de sensibilidad periférica a la insulina tanto normal como disminuida, una sensibilidad aumentada, pero con un descenso de la sensibilidad hepática y una sensibilidad hepática disminuida¹⁹.

En este sentido, Yung et al.²³ estudiaron la implicación en el desarrollo de diabetes de la resistencia a la insulina en 68 adultos con CF sin CFRD y 46 controles sanos, y tampoco encontraron diferencias significativas entre los valores medios de HOMA-IR respecto a los controles sanos, ni entre las distintas categorías diagnósticas de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Otros autores han estudiado el *clamp* hiperinsulinémico-euglicémico en pacientes con CF y no han encontrado alteraciones en la sensibilidad a la insulina^{39,40}.

Nuestra serie tiene limitaciones en su diseño. Se trata de un estudio retrospectivo, sin un grupo control de paciente sanos, y con un número de pacientes incluidos relativamente pequeño, que puede afectar a la potencia estadística, y que no ha permitido ajustar por otros valores (como el sexo o la edad). Además, parte de la serie son adolescentes, y sus características propias podrían haber influido en el análisis de las variables. Sin embargo, consideramos que los resultados obtenidos son equiparables en varios aspectos a series con un mayor número de casos analizados.

Conclusiones

En relación con las características del OGTT en más de la mitad de los casos el pico máximo de glucemia se alcanzaba en puntos intermedios y no en los tiempos clásicos de 0 y 120 min, por lo que sugerimos que los puntos intermedios de la curva podrían aportar información relevante para la valoración del estado metabólico de estos pacientes. Sería necesario el diseño de estudios prospectivos que analizaran la relación de la hiperglucemia en los puntos intermedios con el deterioro clínico y de la función pulmonar en la CF.

Mediante el uso del modelo de homeostasis HOMA-IR no se objetivó un papel relevante de la resistencia insulínica en fase de estabilidad clínica en estos pacientes.

Los casos con alguna alteración diagnóstica presentaban una disfunción de la célula β pancreática, apareciendo un retraso en la fase precoz de la secreción de insulina sin diferencias en la producción total de la misma (AUC₀₋₁₂₀).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses que pueda ser percibido como perjudicial para la imparcialidad de la investigación publicada.

Bibliografía

1. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med*. 2004;6:387-91.
2. Lemna WK, Feldman GL, Kerem B, Fernbach SD, Zevkovich EP, O'Brien WE, et al. Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1990;322:291-6.
3. Ramalle-Gomara E, Perucha M, González MA, Quiñones C, Andrés J, Posada M. Cystic fibrosis mortality trends in Spain among infants and young children: 1981-2004. *Eur J Epidemiol*. 2008;23:523-9.
4. Juan-Fita MJ, Egea-Mellado JM, Gonzalez-Gallego I, Moya-Quiles MR, Fernandez-Sanchez A. Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Experiencia de tres años. *Med Clin (Barc)*. 2012;139:566-71.
5. O'Riordan SM, Dattani MT, Hindmarsh PC. Cystic fibrosis-related diabetes in childhood. *Horm Res Paediatr*. 2010;73:15-24.
6. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes. A consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:61-73.
7. 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.
8. Lang S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2:253-9.
9. Laguna TA, Nathan BM, Moran A. Managing diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:858-64.
10. Malay R, Craig FM, Selvadurai H, Donaghue KC, Craig ME. Cystic fibrosis-related diabetes in children - Gaps in the evidence? *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6:371-8.
11. 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.
12. Nathan MB, Laguna T, Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17:335-41.
13. Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25:715-7.
14. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. 2004;21:691-6.
15. Hammed H, Morton JR, Jeffe 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.
16. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein 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.
17. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related

- diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33:2697–708.
18. O’Riordan Robinson P, Kim C, Moran A. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2009 compendium management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:338–44.
 19. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2013;12:318–31.
 20. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. 2009;32:1783–8.
 21. Matthew DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
 22. Wareham NJ, Philips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med*. 1995;12:931.
 23. Yung B, Noormohamed FH, Kemp M, Hooper J, Lant AF, Hodson ME. Cystic fibrosis-related diabetes: The role of peripheral insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Diabet Med*. 2002;19:221–6.
 24. Ntimbane T, Comte B, Mailhot G, Berthiaume Y, Poitout V, Prentki M, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: From CFTR dysfunction to oxidative stress. Review article. *Clin Biochem Rev*. 2008;30:153–78.
 25. Alves CAD, Arruti Aguiar R, Alves ACS, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Review article. *J Bras Pneumol*. 2007;33:213–21.
 26. O’Riordan SM, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:43–5.
 27. Moreau F, Weiller MA, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 2008;40:502–6.
 28. Franzese A, Varerio G, Buono P, Spagnuolo MI, Sepe A, Mozzillo E, et al. Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:109–16.
 29. Elder DA, Wooldridge JL, Dolan M, 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;151:653–8.
 30. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1998;133:10–7.
 31. Lee KM, Miller RJ, Rosenberg FM, Kreisman SH. Evaluation of glucose tolerance in cystic fibrosis: comparison of 50-g and 75-g tests. *J Cyst Fibros*. 2007;6:274–6.
 32. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. 1994;43:1020–6.
 33. Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, Alicandro G, Claut L, Battezzati PM, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:69–76.
 34. Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:241–7.
 35. Garagorri JM, Rodríguez G, Ros L, Sánchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Paediatr Endocrinol Metabol*. 2001;14:53–60.
 36. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Paediatr*. 1995;154:356–61.
 37. Coriati A, Belson L, Ziai S, Haberer E, Gauthier MS, Mailhot G, et al. Impact of sex on insulin secretion in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1767–73.
 38. Mari A, Pacini G, Murphy E, Ludvik B, Nolan JJ. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. 2001;24:539–48.
 39. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol*. 1994;41:217–23.
 40. Cucinotta D, Luca F, Gigante A, Arrigo T, di Benedetto A, Tedeschi A, et al. No changes in insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: An epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:253–8.