

ORIGINAL BREVE

Resistencia insulínica en pacientes pediátricos con fibrosis quística y sobrepeso

D. González Jiménez^{a,*}, C. Bousoño García^a, M.F. Rivas Crespo^b, J.J. Díaz Martín^a, M.D. Acuña Quirós^c, S. Heredia González^d, A. Sojo Aguirre^e y J.M. Garagorri Otero^f

^a Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^b Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^c Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús, Madrid, España

^d Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^e Gastroenterología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^f Endocrinología Pediátrica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 13 de julio de 2011; aceptado el 9 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 9 de enero de 2012

PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;
Resistencia insulínica;
Sobrepeso

Resumen

Introducción y objetivos: Conocer la prevalencia de sobrepeso en pacientes pediátricos con fibrosis quística (FQ) y su importancia como factor de resistencia insulínica diabetogénica y riesgo de hipertrigliceridemia.

Material y métodos: Ciento nueve pacientes con FQ (47% varones) de 5-18 años se calificaron por su índice de masa corporal (IMC): desnutridos, normales o con sobrepeso. Se determinaron colesterol, triglicéridos y proteína C reactiva (PCR), glucohemoglobina y los índices HOMA-IR y QUICKI y en la sobrecarga oral de glucosa (SOG) su índice insulínogénico e ISI composite y áreas bajo la curva (ABC) de glucosa e insulina.

Resultados: Seis pacientes (5,5%) tenían sobrepeso. Su edad, distribución sexual y base genética son similares al resto; aunque la proporción de suficientes pancreáticos (3/6; 50%) es superior ($p=0,003$). Los trastornos glucídicos no son más frecuentes que en el resto; pero la insulina basal, HOMA-IR, y la insulina durante la SOG (pico máximo y ABC) identifican su hiperinsulinismo, diferenciándolos de los otros dos grupos. Todos los pacientes muestran en la SOG respuesta insulínica tardía, sin diferencias en los índices derivados.

Conclusiones: Entre los pacientes FQ con sobrepeso no hay mayor incidencia de trastornos glucídicos pero sí de hiperinsulinismo y resistencia insulínica, con el consiguiente riesgo añadido a la tendencia diabetogénica inherente a estos pacientes.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domixion@gmail.com (D. González Jiménez).

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Insulin resistance;
Overweight

Insulin resistance in overweight cystic fibrosis paediatric patients**Abstract**

Aim: To determine the prevalence of overweight in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) and to analyse its role as diabetogenic insulin resistance factor and risk of hypertriglyceridaemia.

Patients and methods: A total of 109 CF patients (47% males) between 5 and 18 years were divided into 3 groups according to body mass index (BMI): underweight, normal and overweight. Total cholesterol, triglycerides, C-reactive protein (CRP), glycosylated haemoglobin, HOMA-IR and QUICKI index were determined. Insulinogenic index, ISI composite and areas under the curve (AUC) for glucose and insulin were obtained by oral glucose tolerance test (OGTT).

Results: Six patients (5.5%) were overweight. All groups had similar distribution by age, sex and CFTR mutation, although the proportion of pancreatic sufficient (3/6, 50%) was higher in overweight patients ($P=.003$). The prevalence of glycaemic disorders was similar between groups. Baseline insulin, HOMA-IR, and insulin during the OGTT (peak and AUC) were higher in overweight patients. All patients had a delayed insulin response in OGTT.

Conclusions: Overweight CF patients do not have a higher incidence of glycaemic disorders, but their hyperinsulinism and insulin resistance may be additional diabetogenic risk factors.

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

Introducción

Los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento integral de la FQ han propiciado un incremento en la supervivencia de estos pacientes, desde los 10 años de promedio en la década de los setenta hasta los 35-40 años de la actualidad¹. Uno de los factores que contribuyen a este fenómeno ha sido la mejoría nutricional, gracias a la intervención intensiva con dietas hipercalóricas, suplementos nutricionales, eventualmente nutrición enteral, y la adecuada sustitución con enzimas pancreáticas para evitar la esteatorrea.

Por otra parte, el sedentarismo creciente de la sociedad actual, del cual no están exentos los pacientes FQ, junto con los suplementos nutricionales y la mejor evolución propiciada por el tratamiento médico preventivo, hacen temer una tendencia a la ganancia excesiva de peso de parte de ellos². El índice de masa corporal (IMC) de los pacientes FQ con sobrepeso-obesidad, a diferencia de la población general, se correlaciona positivamente con la función pulmonar³. Es necesario estudiar la consecuencia del exceso nutricional sobre el otro factor determinante del pronóstico de estos enfermos: la diabetes mellitus debida a la FQ (DRFQ).

Nos propusimos conocer la prevalencia de sobrepeso en una muestra amplia de pacientes FQ infanto-juveniles y analizar la relación de esta condición con el equilibrio glucídico y la resistencia insulínica y con la hipertrigliceridemia que puede afectarles.

Material y métodos

En un estudio multicéntrico descriptivo y transversal, desde 2007 a 2010, se reclutó de forma retrospectiva, en cinco hospitales universitarios nacionales, un grupo de 109 pacientes con FQ, con edades entre 5 y 18 años. Se aceptaron únicamente aquellos que hubiesen permanecido libres de agudización respiratoria y tratamiento glucocorticoide oral,

al menos desde la anterior revisión periódica (cuatro o más meses).

Cada paciente se identificó con un código asignado al hospital y al caso, registrándose su fecha de nacimiento, sexo, edad de debut de la enfermedad, forma clínica y estudio genético del gen CFTR.

Los investigadores obtuvieron directamente de cada paciente, descalzo y en ropa interior, el peso y la talla matutinos mediante instrumentos con exactitud de 50 g y 0,5 cm respectivamente, calculando el IMC. Todos los datos somatométricos fueron tipificados (puntuación Z) según las referencias de la Fundación Orbegozo⁴.

El estado nutricional de cada paciente se clasificó (subnutrido, normal o con sobrepeso), según los criterios consensuados por las sociedades norteamericana y europea de FQ^{5,6}, utilizando los puntos de corte de Cole et al para definir el sobrepeso. Así, se consideran desnutridos los pacientes con IMC inferior al percentil 10 para su edad y sexo, y con sobrepeso o en riesgo de obesidad aquellos con IMC superior al punto de corte equivalente a un IMC de 25 a los 18 años de edad (International Obesity Task Force)⁷, que en nuestra población es muy próximo al percentil 80.

La función pancreática se estudió midiendo la elastasa-1(E-1) fecal, considerando insuficientes pancreáticos a aquellos con concentración menor de 200 $\mu\text{g/g}$ ⁸.

La presión arterial casual se midió en el brazo derecho, tras 5 min de sedestación, mediante manómetro digital, calificándola según las referencias de la Task Force for Blood Pressure in Children⁹.

El equilibrio glucídico se evaluó mediante la glucohemoglobina sanguínea (HbA_{1c}) determinada cromatográficamente y una prueba de sobrecarga oral con glucosa, de 120 min (extracciones cada 30 min), aplicando las especificaciones y criterios de la American Diabetes Association¹⁰. Para conocer la sensibilidad/resistencia insulínica, se calcularon los índices Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)¹¹ (11), Homeostasis Model Assesment (HOMA-IR)¹² y el ISI composite¹³. También se calcularon el índice

Tabla 1 Datos epidemiológicos y antropométricos de los 109 pacientes

Ítem	Valor
Sexo	53% F; 47% M
Edad (media \pm DE [rango])	12,65 \pm 3,21 (5,2 a 17,8) años
Edad al diagnóstico (media \pm DE [rango])	1,05 \pm 1,72 (0-9) años
Mutación CFRT	
<i>Homocigoto delta F</i>	45 (41%)
<i>Heterocigoto delta F</i>	51 (47%)
<i>Otras mutaciones</i>	13 (12%)
Suficientes pancreáticos	15%
Metabolismo glucídico	
<i>Normal</i>	58 (53%)
<i>Anormal</i>	51 (47%)
DRFQ	7 (6,4%)
Otros	43 (39%)
Somatometría	
<i>Peso \pm DE</i>	-0,62 \pm 0,78 (-2,36 a 1,42)
<i>Talla \pm DE</i>	-0,20 \pm 1,18 (-2,46 a 3,05)
<i>IMC \pm DE</i>	-0,32 \pm 0,84 (-2,23 a 2,02)

DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

insulinogénico¹⁴ y las áreas bajo la curva mediante método trapezoidal¹⁵.

En la extracción sanguínea basal, mediante métodos automatizados, se determinaron el colesterol total, los triglicéridos, la aspartato aminotransferasa (AST), la alanina aminotransferasa (ALT) y la proteína C reactiva (PCR).

Análisis estadístico de los resultados

Los datos recogidos se explotaron mediante la aplicación informática SPSS versión 15.0. Se aplicaron técnicas descriptivas básicas, expresando los resultados como media \pm desviación estándar. La comparación de proporciones se basó en la prueba de la χ^2 de Pearson. Para la comparación de medias se aplicó la ANOVA de un factor y pruebas post hoc de Bonferroni. Se consideran significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se reunió un grupo de 109 pacientes con FQ de entre 5 y 18 años de edad (12,65 \pm 3,21), el 47% de ellos, varones. La [tabla 1](#) muestra sus datos descriptivos.

Once pacientes (10%) estaban desnutridos, la nutrición de 92 (84,5%) era normal y 6 pacientes (5,5%) presentaban sobrepeso.

Este grupo con sobrepeso, con representación sexual paritaria, que incluye 4 portadores de la mutación delta F508 (2 homocigotos), tenía en ese momento entre 12 y 17 años (media de 14,5 \pm 1,98); todo ello en semejante proporción a los otros dos grupos. Sin embargo, la proporción de enfermos con suficiencia exocrina pancreática (3 de los 6; 50%) es superior al resto ($p = 0,003$).

La [tabla 2](#) muestra datos de cada uno de los grupos nutricionales y la comparación de los del grupo con sobrepeso

respecto a los otros dos. No hay diferencias en la cuantificación enzimática, lipídica, de la PCR ni en la presión arterial. Todos los pacientes con sobrepeso tenían tensión arterial inferior al percentil 95.

Tampoco hay diferencias en HbA_{1c}, en la glucemia basal ni durante la sobrecarga oral con glucosa (área bajo la curva, glucemia máxima ni el tiempo en que esta se alcanza). Solo un paciente con sobrepeso tiene alteración del metabolismo glucídico (alteración de la glucemia basal), según los criterios de la ADA¹⁰. Es una proporción (1/6 = 17%) menor, aunque no significativa ($\chi^2 = 0,175$) que la registrada en los normonutridos (43/92 = 47%) y que los subnutridos (8/11 = 73%).

La insulina basal y el HOMA-IR, así como la respuesta dinámica de la insulina (pico máximo y área bajo la curva) identifican un hiperinsulinismo en este grupo, que resulta diferencial con los otros dos ([fig. 1A y B](#)).

Discusión

La obesidad y el sobrepeso infantiles se han convertido en una auténtica epidemia que, en los países desarrollados, ha duplicado su prevalencia en los últimos 20 años. En España tiene sobrepeso el 30% y obesidad el 10% de los niños entre 6 y 12 años de edad¹⁶. El fenómeno se relaciona causalmente con el aumento de la energía ingerida y la reducción de la actividad física. Esta tendencia en el estilo de vida no es exclusiva de la población sana, sino que afecta también a los pacientes con enfermedades crónicas.

Son escasos los datos sobre la verdadera prevalencia de este problema en los pacientes con FQ. Entre los británicos, el 10% de los pacientes infantiles y el 20% de los adultos tienen sobrepeso. La obesidad afecta al 1%^{2,3}. Es apreciablemente más del 5,5% observado en este estudio, en el que son duplicados aún por los desnutridos, en un conjunto en

Tabla 2 Valores de resistencia insulínica y otros factores de riesgo cardiovascular clasificados según el estado nutricional, expresados como media \pm DE, y comparados entre grupos mediante ANOVA

Ítem	Grupo con sobrepeso	Otros grupos nutricionales	Valor	p
PAS (mmHg)	112 \pm 5	Normonutridos	107 \pm 11	NS
		Desnutridos	98 \pm 18	NS
PAD (mmHg)	57 \pm 7	Normonutridos	57 \pm 10	NS
		Desnutridos	59 \pm 12	NS
Colesterol (mg/dl)	139 \pm 38	Normonutridos	130 \pm 27	NS
		Desnutridos	129 \pm 35	NS
Triglicéridos (mg/dl)	69 \pm 33	Normonutridos	78 \pm 33	NS
		Desnutridos	72 \pm 43	NS
ALT (U/ml)	29 \pm 18	Normonutridos	30 \pm 13	NS
		Desnutridos	29 \pm 15	NS
AST (U/ml)	25 \pm 7	Normonutridos	28 \pm 8	NS
		Desnutridos	31 \pm 14	NS
PCR (mg/dl)	0,62 \pm 0,55	Normonutridos	0,69 \pm 0,96	NS
		Desnutridos	1,22 \pm 1,33	NS
HbA _{1c} (%)	5,7 \pm 0,8	Normonutridos	5,6 \pm 1,1	NS
		Desnutridos	5,5 \pm 1,1	Ns
Glucemia basal (mg/dl)	91 \pm 11	Normonutridos	91 \pm 13	NS
		Desnutridos	85 \pm 15	NS
Glucemia 120 min (mg/dl)	111 \pm 19	Normonutridos	128 \pm 48	NS
		Desnutridos	161 \pm 70	NS
Insulinemia basal (mU/ml)	17 \pm 15	Normonutridos	6,7 \pm 5	0,000
		Desnutridos	6,7 \pm 4	0,003
Insulinemia 120 min (mU/ml)	82 \pm 62	Normonutridos	42 \pm 34	0,028
		Desnutridos	40 \pm 23	NS (0,06)
Índice HOMA-IR	3,7 \pm 2,7	Normonutridos	1,5 \pm 1,2	0,000
		Desnutridos	1,6 \pm 1,2	0,022
Índice QUICKI	0,33 \pm 0,03	Normonutridos	0,38 \pm 0,04	0,006
		Desnutridos	0,33 \pm 0,05	NS
ABC glucemia (mg/dl/120 min)	19.735 \pm 2.694	Normonutridos	20.420 \pm 4.243	NS
		Desnutridos	28.155 \pm 8.756	0,006
ABC insulinemia (mU/ml/120 min)	8.769 \pm 7.036	Normonutridos	4.466 \pm 3.042	0,012
		Desnutridos	3.937 \pm 2.734	0,05
Glucemia, pico (mg/dl)	170 \pm 44	Normonutridos	181 \pm 46	NS
		Desnutridos	185 \pm 66	NS
Pico insulinemia (mU/ml)	110 \pm 81	Normonutridos	61 \pm 40	0,030
		Desnutridos	36 \pm 16	0,007
Pico insulinemia (min)	75 \pm 37	Normonutridos	89 \pm 27	NS
		Desnutridos	100 \pm 25	NS
Índice insulínogénico	12,7 \pm 13,1	Normonutridos	8,2 \pm 8,5	NS
		Desnutridos	7,9 \pm 12,1	NS
Índice ISI de Matsuda	3,65 \pm 1,42	Normonutridos	8,55 \pm 4,83	NS
		Desnutridos	9,21 \pm 9,61	NS

ABC: área bajo la curva; NS: diferencia no significativa; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

el que se ha logrado que el 85% de los pacientes estén bien nutridos.

Los pacientes FQ tienen reducida su secreción insulínica, independientemente de su equilibrio glucídico¹⁷. Este hecho es patente en todos nuestros pacientes, comprobándose el retraso del pico de insulinemia que, debiendo aparecer hacia los 60 min, lo hace a los 75 o después. El índice insulínogénico de Wareham¹⁴, que explora la secreción precoz de insulina en la sobrecarga oral, es también similar en todos los grupos. Por tanto, no hay retraso secretorio específico de los pacientes con sobrepeso.

A esta base patológica de la DRFQ se suma la resistencia insulínica, que en esta enfermedad puede tener diversas causas (frecuentemente asociadas), encabezadas por la inflamación aguda y crónica¹⁷, que también valoramos.

En nuestra serie, que únicamente recoge pacientes infanto-juveniles en situación estable, los que tienen sobrepeso no se diferencian en edad, sexo ni en la base genética de su proceso, de los otros grupos. La hipertrigliceridemia, más frecuente en adultos, aunque también esporádicamente en edades juveniles^{18,19}, no es relevante en ninguno de

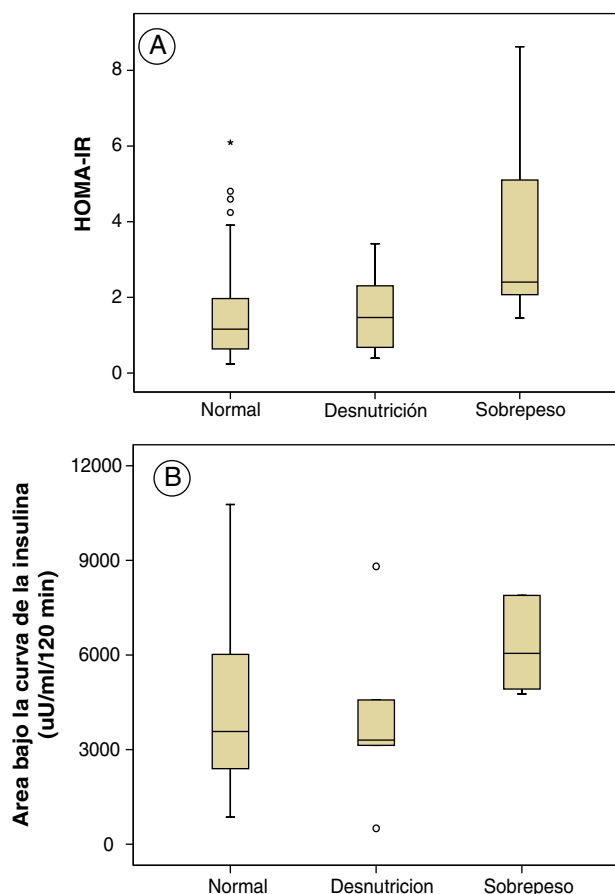


Figura 1 Índice HOMA-IR (A) y área bajo la curva de la insulina en la sobrecarga oral con glucosa (B) en los distintos grupos nutricionales. En ambas, el grupo con sobrepeso supera significativamente a los otros dos.

nuestros grupos de estudio. Sí hay mayor proporción de individuos con suficiencia pancreática, sin esteatorrea (50%), por lo que, aunque el grupo es pequeño, es una información considerable, dada la aparente congruencia patogénica.

El estudio del metabolismo glucídico se ha planteado comparando al grupo con sobrepeso frente a los normonutridos y los desnutridos por separado, dada la reconocida labilidad metabólica al respecto de estos últimos¹⁰. Nuestros datos lo corroboran.

Como grupo, los pacientes con sobrepeso son indiferenciables de los otros dos en todas las mediciones glucémicas (basal, valor a los 120 min y área bajo la curva). Sin embargo, las determinaciones de insulina indican evidentemente su hiperinsulinismo (en insulinemia basal y en el pico máximo y área bajo la curva en la sobrecarga). Estas diferencias son también identificadas por el índice HOMA-IR, que puede resultar muy útil para la vigilancia clínica de esta complicación.

Finalmente, no hay diferencias en la calificación obtenida por el índice ISI, probablemente por el escaso número del grupo de sobrepeso.

Parece llamativa la escasa presencia de alteración glucídica en los pacientes con sobrepeso. Sin embargo, no debe entenderse que su situación sea inocua: sus

índices de hiperinsulinismo y resistencia insulínica son manifiestamente adversos, por lo que de mantenerse su situación nutricional, tendrán repercusión glucémica próximamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cystic Fibrosis Foundation. Annual patient registry 2009 [consultado 1/7/2011]. Disponible en: <http://www.cff.org/LivingWithCF/QualityImprovement/PatientRegistryReport>
2. Rezaie M, Speight L, Duckers J, Ketchell RI. Overweight/obese CF patients, cause for concern? *J Cyst Fibros.* 2010;9: S87.
3. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147:402-4.
4. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Bilbao: Fundación Faustino Orbeago; 2004. p. 1-31.
5. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002;1: 51-75.
6. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35:246-59.
7. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-3.
8. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr.* 2000;159:563-8.
9. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114 2 Suppl 4th Report:555-576.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007; Suppl 1: S42-7.
11. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-10.
12. Matthews 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.
13. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-70.
14. Wareham NJ, Phillips 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.
15. Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucose tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care.* 1994;17:152-4.

16. Martin JJ, Hernandez LS, Gonzalez MG, Mendez CP, Rey GC, Guerrero SM. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in Oviedo (Asturias, Spain) 1992-2006. *Acta Paediatr.* 2008;97:955-8.
17. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:1022-8.
18. Georgiopoulou VV, Denker A, Bishop KL, Brown JM, Hirsh B, Wolfenden L, et al. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology.* 2010;15:823-9.
19. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:1005-11.