



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Universidad Autónoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Salud Pública y Medicina Preventiva

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN  
CONTINUA DE GLUCOSA PARA EL ESTUDIO DEL METABOLISMO  
HIDROCARBONADO EN PACIENTES AFECTOS DE FIBROSIS  
QUÍSTICA

Laura Bilbao Gassó

Directora: María Clemente León  
Codirector: Antonio Carrascosa Lezcano

Barcelona, 2017



## AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la Dra. María Clemente, por su dedicación, orientación, apoyo, paciencia y gran labor docente conmigo. Sin ella no lo habría logrado.

Al Profesor Antonio Carrascosa, codirector de esta tesis, por su ayuda, sus ideas y opiniones siempre útiles. Por sus charlas docentes e inculcarnos la importancia de la auxología en esta especialidad.

A Miquel Gussinyé, el genio del que surgió la idea.

A todo el equipo médico de Endocrinología Pediátrica, incluidas las enfermeras Eulalia Armengol y Milagros Losada, expertas, encantadoras y siempre dispuestas a colaborar.

A mis compañeros y compañeras del Servicio de Pediatría del Hospital St. Joan de Deú de Manresa, Althaia, por facilitarme y comprender las largas horas dedicadas a este trabajo.

A Laura Costas, por su gran ayuda en el cálculo estadístico.

A mis padres, por apoyarme en todo momento, y enseñarme que la constancia, la responsabilidad y el esfuerzo siempre tienen recompensa.



# INDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS (por orden alfabético).....	13
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1. FIBROSIS QUÍSTICA. Visión general .....	17
1.2 DIABETES EN FIBROSIS QUÍSTICA .....	19
1.2.1 Generalidades.....	19
1.2.2 Epidemiología.....	21
1.2.3 Genética.....	23
1.2.4 Fisiopatología .....	29
1.2.5 Clínica .....	35
1.2.6 Diagnóstico .....	37
1.2.7 Métodos de cribado .....	39
1.2.8 Tratamiento.....	43
1.2.9 Complicaciones y pronóstico de la DRFQ.....	47
<b>2. HIPOTESIS .....</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>53</b>

<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>57</b>
4.1 Pacientes y diseño del estudio. Criterios de inclusión y exclusión.....	59
4.2 Test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).....	63
4.3 Monitorización continua de glucosa (MCG).....	67
4.4 Análisis estadístico .....	73
4.5 Descripción de la muestra.....	75
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>79</b>
5.1 Resultados TTOG.....	81
5.2 Resultados MCG.....	83
5.3 Comparación resultados TTOG y MCG .....	87
5.4 Curva ROC.....	93
5.5. Evaluación de los resultados de la MCG y la variación en el estado nutricional y la función pulmonar en el año previo .....	97
5.5.1 Estratificación de la muestra por IMC.....	97
5.5.2 Estratificación de la muestra por VEF1 .....	99
5.5.3 Correlaciones y regresiones de los resultados del TTOG y de la MCG con el estado nutricional y función pulmonar .....	101

5.5.4 Relación de los resultados de la MCG con la variación de los parámetros clínicos durante el año previo .....	105
5.5.5 Sensibilidad y Especificidad de MCG según la variación de los parámetros clínicos:.....	109
5.5.6 Variación de los parámetros clínicos según su resultado en la MCG en los pacientes con un TTOG normal.....	111
5.6 Valores de glucemia en las diferentes categorías del TTOG en comparación con la población sana control.....	115
5.7 Valores de insulinemia en las diferentes categorías del TTOG en comparación con la población sana control.....	117
5.8 Valoración del Índice Insulinogénico y HOMA en función del resultado en el TTOG .....	119
5.9 Valoración del Índice Insulinogénico y HOMA en función del resultado en la MCG .....	121
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
6.1 Descripción del perfil de glucosa mediante la MCG y comparación con los resultados del TTOG.....	129



6.2 Criterios de clasificación del metabolismo hidrocarbonado según los resultados de la MCG.....	133
6.2.a Análisis de curva ROC.....	133
6.2.b Evaluación de la clasificación de la MCG según la evolución de la función pulmonar y estado nutricional durante el año previo.....	135
6.3 Estudio de la función de la célula beta mediante el TTOG .....	141
7. CONCLUSIONES .....	147
8. LIMITACIONES.....	151
9. ANEXOS .....	155
9.1 Criterios para la clasificación del metabolismo hidrocarbonado en función del resultado de la MCG.....	157
9.2 Tablas de contingencias.....	161
INDICE DE TABLAS.....	165
INDICE DE FIGURAS.....	171
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	177





LISTADO DE ABREVIATURAS (por orden alfabético)

**ADA**- Asociación Americana de Diabetes

**AUC**- Área bajo la curva

**CGM**- Monitorización continua de glucosa

**DE**: desviación estándar

**E**- Especificidad

**HbA<sub>1c</sub>**- Hemoglobina glicosilada

**HC**- hidrocarbonado

**HOMA**- (Homeostasis Model Assessment) Índice de resistencia a la insulina

**IGI**- Índice insulinogénico

**IMC**- Índice de masa corporal

**ISPAD**- International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes

**RIQ**- Rango intercuartílico

**S**- Sensibilidad

**TTOG**- Test de Tolerancia oral a la glucosa

**VEF1**- Volumen expiratorio durante el primer segundo

**VPN**- Valor predictivo negativo

**VPP**- Valor predictivo positivo



# 1

## INTRODUCCIÓN



## 1.1. FIBROSIS QUÍSTICA. Visión general

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es la enfermedad genética más común, con una incidencia en la raza caucásica de 1 para cada 2500 recién nacidos vivos; en otras razas la incidencia es mucho menor (negros americanos 1/17.000, polinesios 1/90.000)<sup>(1,2)</sup>. En Catalunya se estima una incidencia de 1/5.500 recién nacidos vivos los últimos 10 años <sup>(3)</sup> .

Su herencia es autosómica recesiva, siendo heterocigotos (portadores asintomáticos) 1 de cada 25 caucásicos. La FQ es producida por diferentes mutaciones del gen CFTR (regulador transmembrana de la FQ), localizado en el brazo largo del cromosoma 7, (región 7q31.2). La alteración del gen CFTR da lugar a una proteína anómala, CFTR. Se han descrito más de 1800 mutaciones en el gen CFTR <sup>(4)</sup>.

La proteína CFTR es un canal de cloruro que se expresa en la membrana apical de las células epiteliales, principalmente en el aparato respiratorio y digestivo, así como en otros como las glándulas sudoríparas y aparato reproductor <sup>(5)</sup>.

La falta total o parcial de CFTR provoca alteraciones en el transporte de iones y agua dentro y fuera de la célula, provocando un espesamiento e hiperviscosidad por deshidratación de las secreciones <sup>(5)</sup>.

En Catalunya, desde el año 2000, la Fibrosis Quística se incluye dentro del cribado neonatal, junto con el despistaje de otras enfermedades metabólicas <sup>(5)</sup>. Numerosos estudios han demostrado que los niños diagnosticados de FQ



mediante cribado neonatal logran una adecuada nutrición y una mejor función pancreática y pulmonar que los que fueron diagnosticados por sus manifestaciones clínicas. Estos beneficios nutricionales, funcionales y probablemente neurocognitivos se mantienen durante los primeros años y se prolongan generalmente a largo plazo. Estos hallazgos explican que prestigiosos organismos científicos, como la Colaboración Cochrane o el Center for Disease Control d EE.UU, hayan declarado que existen suficientes pruebas para establecer que el cribado neonatal para la FQ es beneficioso para los pacientes <sup>(3)</sup>.

## 1.2 DIABETES EN FIBROSIS QUÍSTICA

### 1.2.1 Generalidades

La diabetes mellitus es una complicación importante de la FQ, siendo su comorbilidad más frecuente <sup>(6,7)</sup>.

En los últimos años, se ha logrado una mejoría en la esperanza de vida de los pacientes con FQ (Figura 1) como resultado de los avances en el tratamiento, llevando a un aumento de la prevalencia de la diabetes relacionada con la fibrosis quística. (DRFQ) <sup>(8)</sup>.

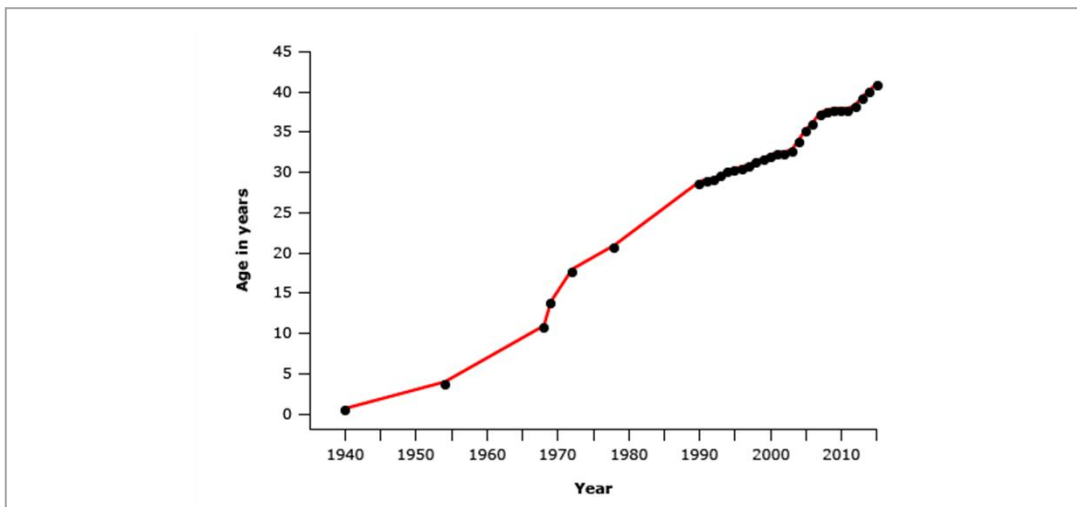


Figura 1. Supervivencia de los pacientes con FQ. 1940-1978. Davis, P.B., Drumm, M., Konstan M.W., Cystic Fibrosis. Am. J. Respir Crit Care Med 1996; 154: 1229 <sup>(9)</sup>. 1990-2015: Bethesda, M.D., Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2015. Annual Data Report <sup>(10)</sup>.

La DRFQ tiene unas características distintas a la diabetes tipo 1 y 2, por lo que se incluye en otros tipos específicos de diabetes y dentro de éstos, en las diabetes secundarias a enfermedades del páncreas exocrino <sup>(11)</sup>.

En pacientes con FQ la instauración de la diabetes es lenta y progresiva <sup>(12,13)</sup>. Desde una tolerancia normal a la glucosa hasta la DRFQ se abre un amplio espectro de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

## 1.2.2 Epidemiología

---

La prevalencia de la DRFQ varía en función de la edad de la población en estudio (dado que aumenta con la edad, deberá hacerse un cribado sistemático para poder conocer la prevalencia) y de los métodos de cribado utilizados (glucemia casual vs realización sistemática del test de tolerancia oral a la glucosa o TTOG).

El mejor estudio inicial de prevalencia lo aporta un centro de Minnesota, donde se realizaba un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) anual a los pacientes afectados de fibrosis quística a partir de los 6 años desde 1990 <sup>(8)</sup>. La prevalencia de diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ) fue de un 2% en niños de 10 años y menores, 19% en adolescentes de 11 a 17 años, 40% en adultos jóvenes de 18 a 29 años y de un 45-50% en los adultos mayores de 30 años. Otro estudio alemán y austríaco, mostró una prevalencia de DRFQ de un 11% a los 20 años y de un 25% a los 35 años <sup>(14)</sup>. Este estudio excluía pacientes tratados con glucocorticoides y/o trasplantados de pulmón, dado que estos pacientes tendrían mayor riesgo de DRFQ.

En la casuística del Hospital Valle Hebrón de 83 pacientes con FQ y afectación pancreática, con edades comprendidas entre los 8 y los 26 años, un 32% eran diabéticos (6 de ellos post trasplante pulmonar) <sup>(1)</sup>.

El conocimiento de la DRFQ ha aumentado, repercutiendo en una mayor detección de DRFQ. Una revisión australiana encontró que la incidencia recogida de DRFQ se había multiplicado por diez entre 2000 y 2008, de 2,0 a 22,1 por 1000 personas-año <sup>(15)</sup>. De manera similar, el registro de pacientes de la Fundación de Fibrosis Quística de Estados Unidos (CFF) indicaron que el 18% de los pacientes mayores de 13 años requerían terapia insulínica crónica en 2003 <sup>(16)</sup>. Este aumento en el diagnóstico de DRFQ probablemente refleja una mejor práctica en la detección y/o mayor esperanza de vida de los pacientes con FQ, en lugar de un verdadero aumento de DRFQ <sup>(15,16,17)</sup>.

La edad de inicio de la DRFQ suele tener lugar entre los 18 y 21 años. Es más frecuente para mutaciones de F508del en homocigosis, en mujeres <sup>(8)</sup>, en pacientes con insuficiencia pancreática <sup>(18)</sup>, en pacientes con afectación pulmonar <sup>(18,19)</sup> y/o alteración del estado nutricional, en pacientes con afectación hepática, en pacientes con antecedentes de DM-2 y con el uso de corticoides.

## 1.2.3 Genética

Hasta la actualidad se han descrito más de 1800 mutaciones del gen CFTR. Como se muestra en la Figura 2, el gen CFTR situado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2), tiene 27 exones con 250kb, dando lugar a un RNAm de 6,5kb <sup>(4)</sup>.

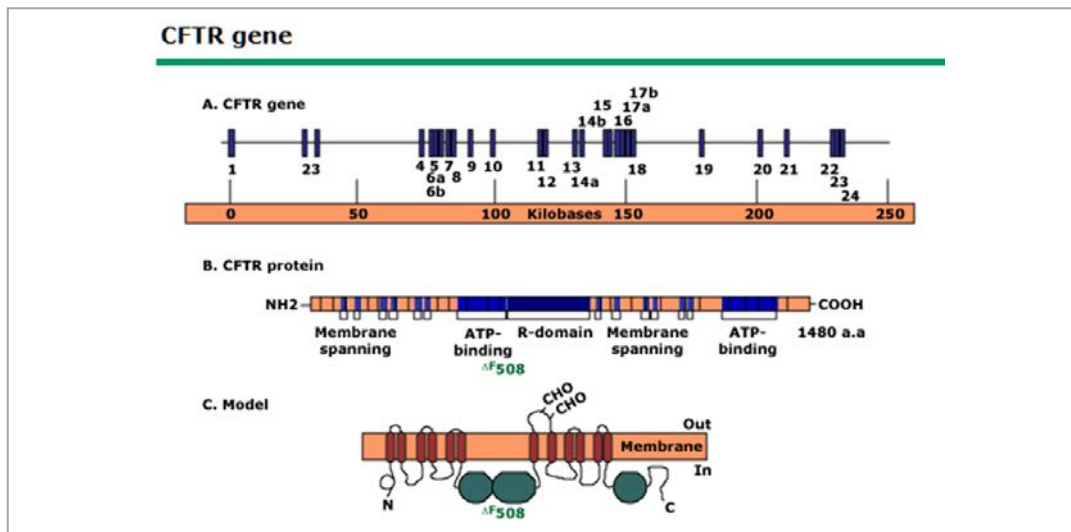


Figura 2. Representación esquemática del gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).  $\Delta F508$  hace referencia a la localización más frecuente de las mutaciones que causan FQ <sup>(20)</sup>.

La mutación más frecuente es la delección de 3 nucleótidos, que conlleva la pérdida de una fenilalanina en la posición 508:  $\Delta F508$  (50-80% según la población estudiada). De estos, un 40% son heterocigotos mostrando la  $\Delta F508$  en uno de sus alelos y otra mutación distinta en el otro alelo de CFTR <sup>(4)</sup>.

De todas las mutaciones de CTRF descritas, solamente 4 (excluyendo la DF508) se encuentran en más del 2% de los casos. La frecuencia de algunas de estas mutaciones varía entre los diferentes grupos geográficos (por ejemplo W1282X constituye el 48% de los alelos de FQ de los judíos Ashkenazi pero solo el 2% del total de los alelos de FQ) <sup>(4)</sup>.

La mayor parte de los defectos moleculares del gen CTFR son mutaciones puntuales: 42% por cambio de sentido, 24% pequeñas inserciones / deleciones, 16% otras mutaciones, 16% afectan a regiones de ajuste o splicing y un 2% por pérdida de un aminoácido. También se ha descrito alguna deleción grande <sup>(4)</sup>.

### Correlación genotipo-fenotipo

Casi la mitad de los pacientes con FQ son homocigotos para la mutación DF508. Estos individuos muestran la forma clásica de la enfermedad con incremento de electrolitos en el sudor, insuficiencia pancreática y patología obstructiva pulmonar <sup>(4)</sup>. La DRFQ tiene lugar en las mutaciones más graves de CTFR

La DRFQ por si sola suma el 66% de las mutaciones, 40% de los pacientes con FQ son heterocigotos mostrando la DF508 en uno de sus alelos y otra mutación en el otro alelo de CFTR.

Generalmente tanto la función pulmonar como la edad de aparición de la enfermedad y la cantidad de sales de cloruro se relacionan con el genotipo. Por otro lado, la diferente severidad y variedad de los síntomas dentro de la misma

familia indican que el genotipo por sí solo, a nivel de alteraciones de CFTR, no puede explicar completamente el fenotipo clínico.

Únicamente la mutación A455E se asocia fuertemente con la función pulmonar.

En cuanto a la función pancreática los pacientes con una o dos mutaciones con cambio de sentido conservan la función exocrina (SP), mientras que los pacientes que muestran los dos alelos con mutaciones de splicing, sin sentido o con cambio de marco de lectura y algunas con cambio de sentido muestran insuficiencia de esta función (IP). Los pacientes que muestran en un alelo una mutación causante de IP y en el otro una mutación causante de SP muestran un fenotipo SP. Con sólo una mutación SP la función CFTR es suficiente para mantener la función pancreática.

El efecto de una mutación puede ser modificado por una segunda mutación en CIS sobre el mismo alelo (Figura 3).

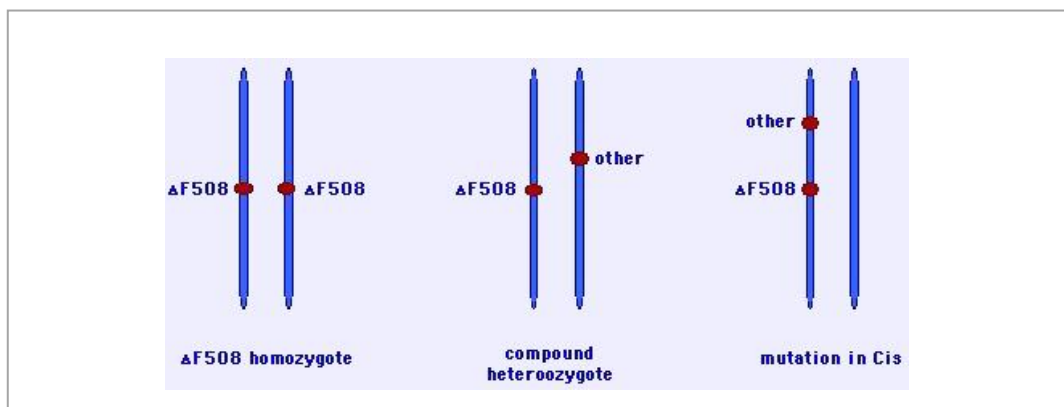


Figura 3. Representación gráfica mutaciones  $\Delta F508$  en homocigosis, en heterocigosis o mutación en CIS <sup>(4)</sup>.



El gen CFTR codifica la proteína CFTR, compuesta por 1480 aminoácidos. La proteína CFTR (Figura 4) es una proteína multifuncional: es un regulador del canal de Cl<sup>-</sup> ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel), regulador del canal de Na<sup>+</sup> epitelial (ENaC) y por lo menos de dos canales de K<sup>+</sup> (ROMK1 y ROMK2). También juega un papel importante en el transporte de ATP, modificando la exocitosis y endocitosis, así como la regulación del pH de los orgánulos intracelulares <sup>(4)</sup>.

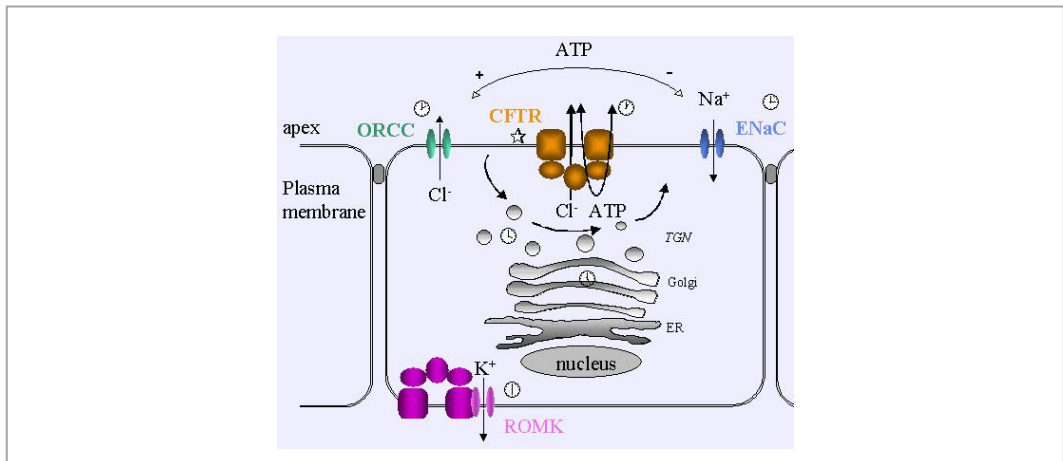


Figura 4. Representación gráfica de la proteína CFTR y su multifuncionalidad <sup>(4)</sup>.

Actualmente está bien establecida la correlación de las mutaciones en el gen CFTR con la función del canal de Cl<sup>-</sup>. Las alteraciones moleculares tienen diversos efectos sobre la proteína CFTR y sus funciones. Welsh y Smith <sup>(20)</sup> propusieron la clasificación de estas alteraciones en relación a la función del canal de Cl<sup>-</sup> ya en 1993.

En una revisión reciente, Raquel Barrio <sup>(13)</sup> nos representa esquemáticamente dichas mutaciones (Figura 5):

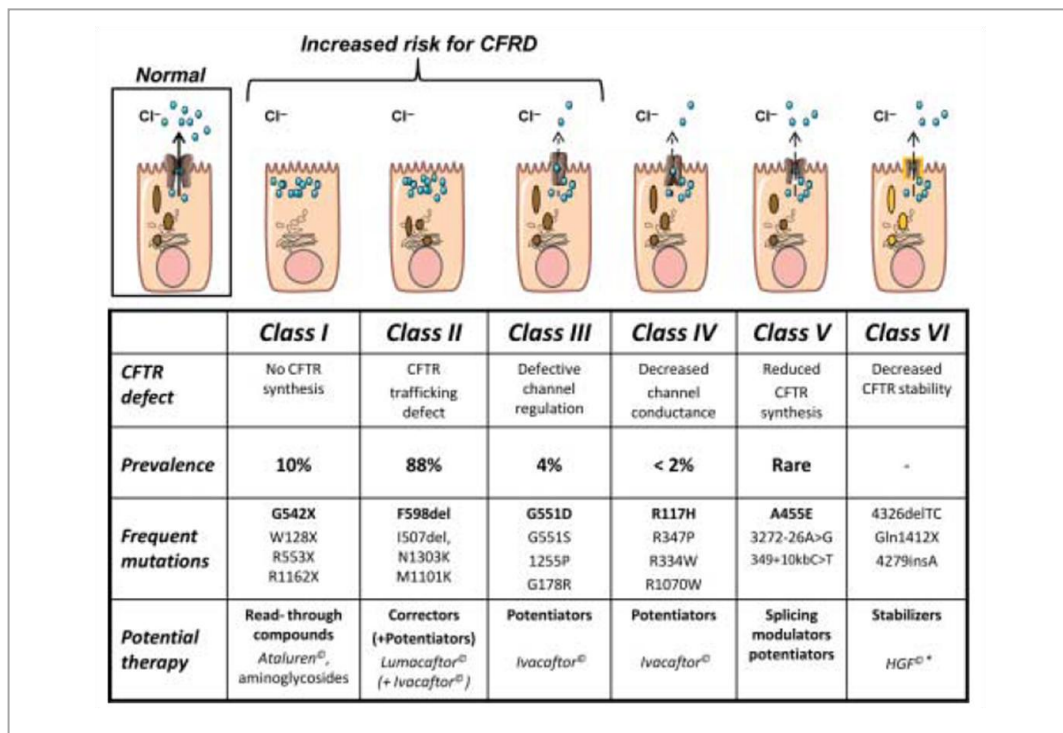


Figura 5. Tipos de mutación en el gen CFTR, incluidas las que aumentan el riesgo de DRFQ. Prevalencia de las diferentes mutaciones en la población FQ. Mutaciones más frecuentes para cada grupo. Potenciales tratamientos para cada grupo (en estudios “in vitro”). \*HGF Hepatocyte growth factor mejora el anclaje de CFTR a la superficie celular <sup>(13)</sup>.



#### 1.2.4 Fisiopatología

---

La DRFQ es debida fundamentalmente a una insulinopenia, por alteración de la célula  $\beta$  del páncreas <sup>(13)</sup>, aunque todavía no están bien establecidos los factores que condicionan la progresión del metabolismo hidrocarbonado desde la alteración de la tolerancia a la glucosa en la diabetes.

La lesión de la célula  $\beta$  es debida a una fibrosis progresiva del páncreas, junto con una infiltración grasa y un cúmulo de sustancia amiloidea en los islotes, que llevan a una desestructuración del páncreas exocrino y una disminución del número de islotes. El aumento del estrés oxidativo o el aumento de las proteínas anómalas de CFTR en el retículo endoplásmico llevarían a la apoptosis de la célula  $\beta$ ) <sup>(13)</sup>.

A parte de esta fibrosis, parece que también intervienen otros factores en la disfunción de la célula  $\beta$ , ya que se observa poca correlación entre la disminución del número de islotes y la aparición de DRFQ:

- a) Se sabe que la propia alteración genética en CFTR conlleva a la alteración pancreática <sup>(21)</sup>.
- b) Además, otros genes (no CFTR) están implicados en el desarrollo de la diabetes: Blackman demuestra que la concordancia para la diabetes en gemelos es mayor en gemelos monozigotos que para los hermanos o gemelos dizigotos (0,73 vs 0,18 respectivamente) con la misma mutación CFTR <sup>(22)</sup>. Recientemente también se han encontrado otros

genes implicados en la susceptibilidad a la diabetes de estos pacientes como son el *TCF7L2* (gen que aumenta la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 en pacientes no FQ), *CAPN10*, *HNF1B*, *FOXO1*, *WFS1*, *SGK1*, *KCNQ1* <sup>(23,24,25)</sup>.

- c) También habrá factores no genéticos (como el tratamiento con corticoides, o los procesos inflamatorios agudos o crónicos) que jugarán un papel importante en el desarrollo de DRFQ <sup>(22)</sup>.

La destrucción no es total, manteniéndose una secreción residual de insulina (eso explica las diferencias de la DRFQ con la DM-1) y además de la lesión de la célula  $\beta$ , también hay lesión de célula  $\alpha$  (que contienen glucagón), con conservación de las células  $\gamma$  (contienen somatostatina) <sup>(26)</sup>. Eso favorece el enlentecimiento de la motilidad intestinal y el retraso en la absorción de alimentos (con el consiguiente pico de glucemia retrasado).

La resistencia a la insulina también interviene en la patogenia que tiene lugar tanto a nivel periférico (disminución de la captación tisular de glucosa) como hepático (aumento de la producción de glucosa). En los pacientes afectados de FQ se han podido observar distintos grados de esta alteración en la sensibilidad a la insulina (desde normal, a alterada en periferia y/o en hígado). <sup>(25)</sup>. Esta diversidad se puede deber a la diferente metodología en cuanto a la clasificación de alteración hidrocarbonada, así como al distinto estado de evolución de la enfermedad de dichos pacientes.

Son muchos los métodos para medir la sensibilidad a la insulina. El gold standard, es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, pero dado que es una técnica invasiva y complicada es poco utilizada en la práctica clínica. Consiste en inyectar insulina en un brazo, hasta producir hiperinsulinemia. En el otro brazo se inyecta glucosa en la cantidad suficiente para mantener la euglicemia. En condiciones normales, la cantidad de glucosa que se requiere inyectar está relacionada con la sensibilidad a la insulina. Si aumenta la sensibilidad a la insulina, hará falta más glucosa y al revés, a menor glucosa infundida, mayor insulino-resistencia <sup>(27)</sup>.

Dada la poca utilización clínica del clamp euglicémico, se han valorado otros métodos, igualmente válidos para determinar esta sensibilidad a la insulina: En 2001 Mari desarrolla un índice de sensibilidad insulínica calculado a partir de TTOG, OGIS (oral glucose insulin sensitivity) que se basa en una ecuación que predice el aclaramiento de glucosa durante el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, utilizando los valores de concentración de insulina y glucosa partir del TTOG a los 0, 90 y 120 minutos del test. La ecuación deriva de un modelo de relación glucosa-insulina que se sustenta en principios establecidos de la cinética de la glucosa y de la acción de la insulina <sup>(28)</sup>. Así, con este método Mari <sup>(29)</sup> demuestra que el test OGIS (oral glucose insulin sensitivity) tiene una buena correlación con el clamp ( $R=0.77$ ,  $P< 0.0001$ ,  $n=91$ ), siendo OGIS mucho más simple (solo requiere la realización de TTOG y aplicación de una fórmula que incluye 6 constantes).

Varios estudios valoran esta sensibilidad a la insulina en pacientes afectados de fibrosis quística:

- Elder <sup>(30)</sup> determina la prevalencia de las alteraciones del metabolismo HC en pacientes con fibrosis quística mediante el cálculo de índice insulinogénico (IGI) y HOMA y lo compara según su resultado en el TTOG con una población de referencia, detectando alteraciones en la función de la célula beta, aun y con un TTOG normal.
- Battezzati <sup>(31)</sup> en concordancia con el anterior, encuentra más prevalencia de alteraciones en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la insulina en los pacientes FQ que en la población control, comportando a la larga una peor respuesta a la hiperglucemia, que en los pacientes FQ con un TTOG normal, puede verse compensada por un incremento de esta sensibilidad a la insulina.

Los datos de los que se dispone hasta la actualidad <sup>(32,33)</sup> sugieren una sensibilidad a la insulina más o menos preservada en los pacientes no DRFQ. Moran <sup>(34)</sup> mediante estudios con el clamp euglucémico-hiperinsulinémico, observa una sensibilidad normal a la insulina, tanto periférica como hepática, en los sujetos con FQ y secreción exocrina pancreática normal, pero al igual que Hardin <sup>(35)</sup>, si encuentra una modesta insulino-resistencia en los que presentan alteración en el metabolismo hidrocarbonado importante.

Igualmente Boudreau <sup>(36)</sup>, en un estudio reciente, realiza dos test de tolerancia oral a la glucosa en pacientes FQ no DRFQ, en un intervalo de 2 años, observando estabilidad en la secreción de insulina, pero variación en la sensibilidad de dicha insulina asociado al empeoramiento en la tolerancia oral a la glucosa en el test.

Yung <sup>(37)</sup>, en un estudio intenta determinar si en la patogenia de la fibrosis quística, predomina la insulinopenia o la insulinorresistencia, encontrando pocas diferencias en HOMA respecto a la población general, en cambio si en cuanto a la función de la célula beta, concluyendo un papel predominante de la disfunción de la célula beta pancreática en la patogenia de la enfermedad.





### 1.2.5 Clínica

---

La presentación clínica de los pacientes con DRFQ es insidiosa, parecida a la diabetes tipo Mody o a la DM-2, ya que hay secreción residual de insulina. No suele presentarse con cetoacidosis, ni con el cuadro típico de polidipsia-poliúria de la DM-1<sup>(1)</sup>.

El diagnóstico se realiza casi siempre por una analítica de control o por una exploración programada del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).

Inicialmente presentan alteración de la glucemia postprandial sin alteración de la glucemia en ayunas. Posteriormente si progresa la alteración del metabolismo hidrocarbonado, tiene lugar la alteración de la glucemia en ayunas y la alteración de la hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>).

Dado que la insulina es una hormona anabolizante, la disminución de su secreción se puede manifestar por la dificultad de ganar peso, aun y un aporte calórico adecuado.

A veces puede empeorar la función pulmonar previa al diagnóstico de DRFQ. La insulinopenia lleva a un estado catabólico que favorece la proteólisis y la atrofia de la musculatura respiratoria. Además la hiperglucemia lleva a un aumento del estrés oxidativo y aumento de la glucosa en la vía aérea, promoviendo el crecimiento de patógenos respiratorios, y creando un estado de inflamación y sobre crecimiento bacteriano que influye negativamente en la función pulmonar <sup>(38,39,40,41,42,43)</sup>.

El debut clínico de la DRFQ puede presentarse en edades tempranas entre los 11-15 años (3 casos en la serie de Hospital Valle Hebrón)<sup>(1)</sup>. Es poco frecuente el diagnóstico antes de los 10 años, aunque cada vez hay más casos descritos en la literatura<sup>(8,44)</sup>.

### 1.2.6 Diagnóstico

Para el diagnóstico de la DRFQ se utilizan los mismos criterios utilizados para diagnóstico de la diabetes en la población general. Recordar que los últimos consensos ya incluyen la nueva categoría denominada alteración indeterminada de la glucosa <sup>(45)</sup>.

De acuerdo con las cifras de glucemia en ayunas y durante el test de tolerancia oral a la glucosa, los pacientes con FQ se clasifican en las categorías que se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Clasificación metabolismo hidrocarbonado en pacientes con fibrosis quística según ADA e ISPAD**

		GLUCEMIA EN AYUNAS (mg/dL)	GLICEMIA A LOS 120 DEL TTOG (mg/dL)
Tolerancia NORMAL a la glucosa		< 100	< 140
Tolerancia ANORMAL a la glucosa	Intolerancia a la glucosa	< 100	140 – 199
	Tolerancia indeterminada a la glucosa (INDET*)	< 100	< 140. Pero glucemia >199 a los 30', 60' o 90' en TTOG
DRFQ sin hiperglucemia en ayunas		< 126	≥ 200
DRFQ con hiperglucemia en ayunas		> 126	≥ 200

Dentro de la clasificación de DRFQ, también se incluye :

- Pacientes que presentan hiperglucemias mantenidas (>48h) durante el curso de infecciones intercurrentes y/o durante el tratamiento con corticoides, que posteriormente se resuelven al desaparecer la infección y/o terapia corticoidea.
- Pacientes con alimentación enteral continua si durante 2 días diferentes presentan glucemias  $\geq 200$  mg/dl.
- Diabetes clínica

En el último consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>(45)</sup> se establece que no es útil la distinción entre la diabetes con/sin alteración de la glucemia en ayunas ya que diferentes estudios demuestran que no es necesaria la alteración de la glucemia en ayunas para que el paciente se pueda beneficiar de la insulinización <sup>(46,47,48,49)</sup>.

La International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)<sup>(11)</sup>, la ADA<sup>(45)</sup> y el Grupo de Consenso Español sobre el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones hidrocarbonadas en la FQ<sup>(50)</sup> proponen un cribaje mediante una TTOG anual en niños mayores de 10 años, puberales, en pacientes con síntomas osmóticos inexplicables, en los incapaces de aumentar o mantener el peso, a pesar de una nutrición óptima, ante un crecimiento deficiente o retraso puberal, así como cuando se planifica un embarazo o si ya se está embarazada (a las 10 semanas de gestación) y en todo paciente que entre en un protocolo de investigación clínica.

### 1.2.7 Métodos de cribado

---

Un buen método de cribado diagnóstico se define como aquél que tiene una elevada sensibilidad, especificidad y que pueda ser reproducible <sup>(51)</sup>.

Un test es sensible si tiene pocos falsos negativos. Dobson <sup>(52)</sup> muestra como individuos afectados de FQ con una monitorización continua de glucosa durante 72 horas con valores > 200 mg/dl, tienen una TTOG normal. Otros estudios <sup>(47, 60)</sup> también describen pacientes afectados de FQ con deterioro clínico de la enfermedad, presentando glucemias postprandiales > 200mg/dl y que mejoraban con insulina, pero con una TTOG normal.

Un test es específico si tiene pocos falsos positivos y también si puede ser reproducible. Dado que la evolución del metabolismo hidrocarbonado en pacientes afectados de FQ es variable (por procesos intercurrentes, tratamiento con corticoides, etc.) diversos trabajos <sup>(53,54,55)</sup> repiten TTOG en los mismos pacientes en diferentes momentos, clasificando a un mismo paciente en diferentes grupos en función del estadio evolutivo de la enfermedad (de la normalidad a la diabetes, pasando por diferentes grados de alteración del metabolismo hidrocarbonado, y viceversa) y por lo tanto, se concluye una escasa especificidad.

Scheuing <sup>(56)</sup> realiza TTOG a 1128 pacientes con fibrosis quística, repitiéndolo en los mismos pacientes (realizando un total de 4.643 TTOG), demostrando una

gran variabilidad de la tolerancia a la glucosa. Comparándolo con la población general, la variabilidad a la glucosa a los 120 minutos del test, era 1.5-1,8 veces mayor.

Igualmente en la casuística histórica del Hospital Valle Hebrón de Barcelona, se ha podido comprobar que pacientes con TTOG diabético no pueden ser insulinizados ya que con la dieta habitual y el retraso del vaciamiento gástrico no alcanzan valores postprandiales superiores a 160 mg/dl (valorados por glucemia capilar o monitorización continua de glucosa intersticial), por lo tanto el diagnóstico de diabetes no tiene utilidad práctica en estos casos <sup>(1)</sup>.

En los pacientes con FQ es sabido que presentan un enlentecimiento de la motilidad intestinal y un retraso en la absorción de alimentos, y por lo tanto, un pico de glicemia retrasado respecto a la población contro <sup>(52)</sup>.

Brodsky <sup>(40)</sup> concluye que el pico de glicemia a los 60 minutos en la TTOG es un buen marcador precoz para detectar un empeoramiento de la función pulmonar, a pesar de una TTOG a los 120 minutos normal.

La introducción de la monitorización continua de glucosa permite ver el perfil glucémico continuo y de una manera "real" en las condiciones/situaciones cotidianas del paciente. Esto ha permitido un avance importante en las investigaciones sobre patología con alteración del perfil glucémico <sup>(57)</sup>.

Actualmente hay estudios que demuestran que la monitorización continua de la glucemia intersticial es un método válido (fiable, reproducible y repetible). El estudio de Dobson <sup>(58)</sup> muestra que es bien tolerado en pacientes con fibrosis quística y correlaciona valores de glucosa plasmática y capilar similar a los observados en pacientes sin FQ. En otro trabajo, O'Riordan <sup>(57)</sup> realiza TTOG y monitorización continua de glucosa a 102 pacientes (9,5-19 años) afectados de FQ (basal y lo repite a los 12 meses), concluyendo que es un método fiable, reproducible y repetible.

Cada vez son más los autores que encuentran alteraciones en la monitorización continua de la glucosa intersticial previas al diagnóstico de diabetes por el valor de TTOG a los 120 minutos.

- Así Hameed et al <sup>(59)</sup> establecen el punto de corte de glucosa superior a 140 mg/dl durante más del 4,5% del tiempo total de la monitorización, como punto de máxima sensibilidad y especificidad para detectar alteración en el índice de masa corporal (IMC) y del deterioro de la función pulmonar en el año previo, sin necesidad de presentar una curva diabética.



- En el estudio de Schiaffini <sup>(60)</sup> se realiza TTOG y monitorización continua a 17 pacientes afectados de FQ. Seis pacientes presentan una TTOG normal, con valores superiores a 200 mg/dl en la monitorización continua de glucosa. Al cabo de 2 años y medio, se repiten las dos pruebas en los mismos pacientes. Los 6 pacientes que inicialmente presentaban una TTOG normal con alteración en el sensor, ahora ya presentan una TTOG patológica. Se concluye que la monitorización continua de glucosa es útil para detectar tempranamente las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes afectados de FQ.
- Otros estudios <sup>(39,59)</sup> también concluyen que la monitorización continua de glucosa intersticial es útil para detectar alteraciones clínicas (alteración estado nutricional y/o de la función pulmonar) en pacientes con FQ

### 1.2.8 Tratamiento

---

El tratamiento, como en la DM-1 se basa en la insulinización (pauta individualizada), actividad física y alimentación. La educación diabetológica es fundamental para integrar todos estos componentes en la vida cotidiana del paciente <sup>(1)</sup>.

Poder establecer el momento idóneo en el que se debe insulinizar el paciente con FQ es muy importante, ya que el inicio de insulina permite mejorar la función pulmonar y/o ganancia ponderal, pero sin olvidar el riesgo de hipoglucemias si se insuliniza antes de tiempo, y que se trata de pacientes con patología crónica sometidos a múltiples tratamientos.

Bizarri et al <sup>(48)</sup> demuestra el efecto beneficioso de administrar insulina glargina 2 veces/día en pacientes con alteración indeterminada de la glucosa (TTOG a los 120 minutos < 140 mg/dl, pero glucosa >200 mg/dl a los 30,60 o 90 minutos de la realización de la TTOG o glucosa >200 mg/dl en cualquier momento de la monitorización continua de glucosa), observando una mejoría en el peso, así como del FEV1. Actualmente son muchos los estudios <sup>(46,47)</sup> que demuestran el efecto beneficioso de la insulina para mejorar la función pulmonar y/o el IMC en pacientes con FQ, aun incluso sin alteración de la glucosa en ayunas <sup>(49)</sup>.

Recientemente se está investigando acerca de inmunomoduladores que actúen sobre la mutación específica de CFTR <sup>(21)</sup>, y por lo tanto puedan

mantener la secreción de insulina, con resultados esperanzadores “in vitro”. El tratamiento con incretinas junto al tratamiento substitutivo para el páncreas exocrino forman parte del tratamiento de la DRFQ <sup>(13)</sup>.

Se ha provado también el tratamiento con antidiabéticos orales, sin éxito. Algún estudio con repaglinide <sup>(61)</sup> muestra como pacientes afectos de FQ con alteración indeterminada de la glucosa (IGT), mejoraban durante los primeros 6 meses con ese tratamiento, pero a partir de los 12 meses el fármaco ya no tenía ningún efecto beneficioso.

Todo ello nos reafirma que a día de hoy, el único tratamiento beneficioso para los pacientes con DRFQ, también por ser anabolizante, es la insulina.

Dado que los pacientes FQ presentan un enlentecimiento del vaciado gástrico, con el consiguiente pico de glucemia retrasado <sup>(47)</sup>, afectación de células  $\beta$  y  $\alpha$ , pero con preservación de la secreción de somatostatina (células  $\gamma$ ) <sup>(26)</sup>, se había postulado si dando suplementos ricos en fibra, se podría atenuar esa hiperglucemia postprandial.

Son muchos los problemas gastrointestinales (combinación de malabsorción, aumento necesidades energéticas, anorexia, etc...) que presentan los pacientes con FQ y se ha visto que un consumo excesivo de fibra puede favorecer la impactación fecal <sup>(62)</sup> (muchas veces por no estar acompañado de la ingesta adecuada y necesaria de agua) o aumento del dolor abdominal<sup>(63)</sup> siendo incluso contraproducente.

Existe un consenso de recomendaciones de alimentación para poder aumentar la supervivencia de estos pacientes y su calidad de vida <sup>(64)</sup> donde no se recomienda la ingesta de mas cantidad de fibra que la población general.



### 1.2.9 Complicaciones y pronóstico de la DRFQ

---

Los pacientes con DRFQ pueden presentar las mismas complicaciones de microangiopatía, a pesar de que la prevalencia de retinopatía y nefropatía parece ser menos frecuente que la encontrada en otros tipos de diabetes <sup>(65)</sup>.

Como se ha mencionado, la insulinopenia lleva a un estado catabólico con compromiso nutricional, con un impacto negativo en la función pulmonar y supervivencia. La hiperglucemia también contribuye en la enfermedad pulmonar, promoviendo el estrés oxidativo, la inflamación y la infección. Por lo que la DRFQ se asocia a complicaciones microvasculares y aumento de la mortalidad (debida a la enfermedad pulmonar), sobretodo el mujeres. Sin embargo, una detección precoz en el deterioro de la función pulmonar y/o estado nutricional, así como el tratamiento temprano con insulina ha mostrado reducir dicha mortalidad, en pacientes con o sin diabetes, eliminando esa disparidad en el género <sup>(38)</sup>.

Las complicaciones macrovasculares son excepcionales en la DRFQ, aunque si se ha encontrado alteración miocárdica en varios de los exámenes postmortem <sup>(66)</sup>. Está descrito algún caso de infarto agudo de miocardio <sup>(67)</sup>.

Para la detección de complicaciones relacionadas con la DRFQ se recomienda un seguimiento anual de microalbuminúria y un seguimiento bianual de fondo de ojo en edades puberales y postpuberales a partir de los 5 años del diagnóstico de la DRFQ <sup>(5,65)</sup>.



# 2

## HIPOTESIS





HIPOTESIS DE TRABAJO
----------------------

La monitorización continua de glucosa intersticial es un método válido para detectar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes afectos de fibrosis quística.

La monitorización continua de glucosa intersticial detecta precozmente alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado que se relacionan con alteraciones clínicas.

El análisis individual de los resultados obtenidos en la monitorización continua de glucosa en pacientes con fibrosis quística puede permitir clasificar el estado del metabolismo hidrocarbonado de dichos pacientes.



# 3

## OBJETIVOS



OBJETIVOS
-----------

1. Describir el perfil de glucosa mediante monitorización continua de la glucosa (MCG) de los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años y compararlo con los resultados del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG).
  
2. Analizar posibles criterios de clasificación del metabolismo hidrocarbonado de los pacientes con FQ según los resultados de la monitorización continua de glucosa
  - a. Análisis de curva ROC.
  
  - b. Evaluación de dichos criterios según la evolución de la función pulmonar y estado nutricional durante el año previo.
  
3. Estudio de la función de la célula beta pancreática en los pacientes con FQ:
  - a. Comparar la glucemia y la insulinemia en los distintos tiempos del TTOG entre las diferentes categorías glucémicas y con una población sana control.

- b. Estudiar parámetros de secreción y resistencia insulínica (índice insulinogénico y HOMA) y compararlos entre las diferentes categorías glucémicas del TTOG.
  
- c. Comparar la secreción de insulina mediante el índice insulinogénico y HOMA con las categorías de glucosa de la MCG

# 4

## PACIENTES Y MÉTODOS





#### 4.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital, así como los padres firmaron el consentimiento informado en todos los casos.

Estudio prospectivo y transversal, de pacientes afectados de FQ controlados en el Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona entre noviembre 2012 y mayo 2015 a los que se les somete a una TTOG y a monitorización continua de la glucosa.

- Criterios de inclusión: Se incluyen los pacientes afectados de FQ mayores de 10 años y menores de 18 años, no insulinizados y genéticamente confirmados como FQ.
  
- Criterios de exclusión:
  - Exacerbación de la enfermedad (pulmonar, digestiva,...)
  - Pacientes que reciben tratamiento con corticoides, GH y/o inmunosupresores (durante 4 semanas previas)
  - Pacientes trasplantados.
  - Pacientes insulinizados.

- Pacientes afectos de otra patología que conlleve alteración del metabolismo HC.

En el momento de la realización de las pruebas, se valoran las siguientes características en los pacientes:

- Sexo
- Edad (años)
- Datos antropométricos: peso (Kg), talla (cm), IMC (Kg/m<sup>2</sup>) en valor absoluto y DE. También se valora el IMC cada 2 meses desde un año anterior a la realización de la prueba (variación de IMC el último año). Se comparan con estándares de igual edad y sexo <sup>(68)</sup>
- Estadío puberal (Tanner) y volumen testicular
- Mutación genética ( $\Delta F508$  – otros ). Homocigosis o heterocigosis
- Estado función pulmonar más próxima al estudio (+/- 2 meses) (FEV1). (usando los estándares de Zapletal <sup>(69)</sup>. También se valora FEV1 cada 2 meses desde un año anterior a la realización de la prueba (variación de la función pulmonar el último año).
- Presencia de insuficiencia pancreática exocrina (SI/NO)
- Presencia de alteración función hepática (SI/NO)

- Necesidad de tratamiento nutricional adicional (SI/NO). Composición y volumen. Con o sin fibra.
- N° episodios de infección respiratoria (con necesidad de ATB endovenoso o corticoides) en el último año.
- N° ingresos ultimo año por FQ
- Colonización o no por gérmenes respiratorios (S. Aureus, P. Aeruginosa, stenotrophomona maltophila)
- Otras complicaciones.
- Necesidad previa o no de insulina en exacerbaciones de la FQ
- Tratamiento actual



## 4.2 TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA (TTOG)

La sobrecarga oral a la glucosa se realiza el primer día del estudio, en ayunas, después de una dieta rica en hidratos (55% de las calorías diarias) los 3 días previos y evitando el ejercicio físico intenso el día anterior.

La prueba consiste en canalizar una vía periférica, para extracción de sangre con muestra de glucosa, insulina, HbA1C y péptido C basal (0 minutos). Seguidamente el paciente ingiere glucosa (1,75g/kg, con un máximo de 75g). Se obtienen nuevas muestras de sangre a los 30, 60, 90 y 120 minutos de la ingesta de la glucosa, obteniendo muestras de glucosa e insulina.

La glucemia y los niveles de péptido C se determinan mediante la técnica de la glucosa oxidasa y ELISA respectivamente; Valores de normalidad de la glucemia 60-100 mg/dl en ayunas. El péptido C tiene unos valores de referencia entre 1,1 y 5.0 ng/ml.

La HbA1C se determina mediante la cromatografía de afinidad. Los valores de normalidad son: 4.7-6.4%

La insulina se determina mediante el radioinmunoanálisis (CentaurXpi, Siemens). Valores de normalidad de nuestro laboratorio: 2.3 – 26 mUI/L (valores de normalidad de la insulina siempre estarán en relación con la glucemia).

De acuerdo con las cifras de glucosa en ayunas y las cifras obtenidas de glucemia durante el test de tolerancia oral a la glucosa, se clasifican los pacientes según se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1: Clasificación metabolismo hidrocarbonado en pacientes con fibrosis quística según ADA e ISPAD**

		GLUCEMIA EN AYUNAS (mg/dL)	GLICEMIA A LOS 120 DEL TTOG (mg/dL)
Tolerancia NORMAL a la glucosa		< 100	< 140
Tolerancia ANORMAL a la glucosa	Intolerancia a la glucosa	< 100	140 – 199
	Tolerancia indeterminada a la glucosa (INDET*)	< 100	< 140. Pero glucemia >199 a los 30', 60' o 90' en TTOG
DRFQ sin hiperglucemia en ayunas		< 126	≥ 200
DRFQ con hiperglucemia en ayunas		> 126	≥ 200

Mediante la realización del TTOG se obtiene para cada paciente el momento que realizan el pico máximo de glucosa (30,60, 90 o 120 minutos). Se comparan dichos resultados con datos de pacientes control (no FQ), obtenidas en la bibliografía <sup>(52)</sup>.

Igualmente se obtienen los valores de insulinemia en los distintos tiempos y se comparan con datos de pacientes control, no FQ, obtenidas de la bibliografía: Elder <sup>(30)</sup>.

Para la valoración de la función de la célula beta en los pacientes FQ, se evalúa el grado de reserva pancreática mediante el valor del péptido C. Según los valores obtenidos en el TTOG se obtiene también:

- El índice insulinogénico (IGI), para valorar la función de la célula beta :  
(insulina a los 30 minutos – insulina basal (uU/mL) / glucosa 30 min – glucosa basal (mmol/L)
- HOMA, como estimador de la insulino-resistencia (glucosa en ayunas (mg/dl) x insulina en ayunas (uU/mL) /405)

Valores elevados en el índice insulinogénico así como valores bajos de HOMA <sup>(98,99)</sup> indican una mayor sensibilidad a la insulina.





### 4.3 MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA (MCG)

Finalizado el TTOG, se coloca al paciente un sistema de monitorización continua de la glucosa intersticial (iProTM2), que llevará durante 6 días en el domicilio (con dieta y ejercicio habituales).

La colocación del iProTM2 consiste en la inserción subcutánea a nivel glúteo o abdominal de un sensor electroquímico que detecta la glucosa a nivel del líquido intersticial mediante la reacción de la glucosa oxidasa. El sistema registra la concentración de glucosa cada 10 segundos y hace una media cada 5 minutos. Un total de 288 determinaciones son almacenadas cada día (rango 40-400 mg/dl) <sup>(78-83)</sup>. Es necesario que durante la monitorización continua de glucosa los pacientes se realicen un mínimo de 4 determinaciones / día de glucosa capilar para la calibración del sensor (método DXT: Accu-check performa, Roche, Alemania) El séptimo día el paciente regresa al hospital y los datos obtenidos se descargan a un software.

De acuerdo con los datos obtenidos y descargados en el software se establece (Figura 6):

- Como **glucosa en ayunas**: la media de los valores diarios obtenidos entre las 6.30 y las 7 de la madrugada, con ayuno asegurado de 8 horas (interrogatorio previo de horario de las comidas y, siempre sin haber desayunado ni tomado ningún batido por la noche).
- Como **glucosa postprandial**, el resto de glucosas del día (de 8 a 24h).

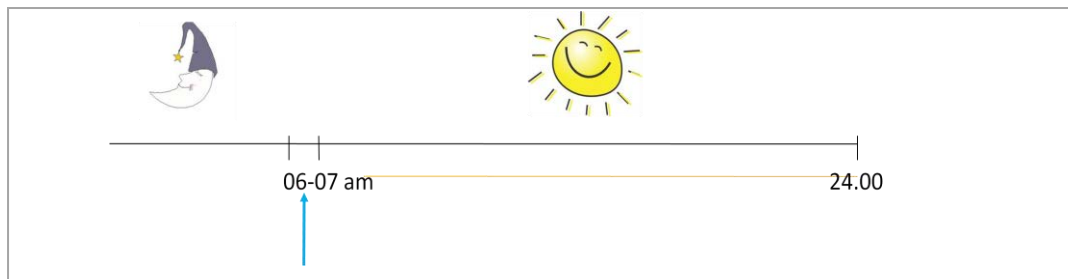


Figura 6. Representación gráfica de los valores de glucosa basal vs postprandial en la MCG

De los datos obtenidos en la monitorización continua de glucosa, se describirá para cada paciente:

- El valor máximo de glucosa durante la monitorización
- El valor mínimo de glucosa durante la monitorización
- El % de tiempo de monitorización con glucosa < 60 mg/dl
- El % del tiempo de monitorización con glucosa >140 mg/dl
- El área bajo la curva >140 mg/dl durante el tiempo de monitorización
- El % del tiempo de monitorización con glucosa >200 mg/dl
- El número de picos que presenta glucosa  $\geq$  200 mg/dl
- El % de glucosa en ayunas entre 100 y 126 mg/dl

- El % de glucosa en ayunas  $\geq 126$  mg/dl
- El % del tiempo de monitorización con valores de glucosa entre 140 y 200mg/dl
- El % del tiempo de monitorización con valores de glucosa  $> 200$ mg/dl
- Número de picos  $> 200$ mg/dl.

No hay criterios establecidos que definan DRFQ en la monitorización continua de la glucosa.

Revisando datos de estudios previos se deciden utilizar los siguientes 3 parámetros para clasificar el resultado de los sensores

- 1) porcentaje del tiempo de monitorización  $>140$  mg/dL.
- 2) porcentaje de determinaciones de glucosa en ayunas entre 100 y 126 mg/dl durante los 6 días.
- 3) número de picos por encima de 200mg/dl

(Criterios como valores en ayunas  $< 100$  mg/dl y valores postprandiales  $< 140$  mg/dl se consideran normales, así como valores postprandiales  $\geq 200$  mg/dl y/o en ayunas  $\geq 126$  mg/dl se consideran alterados).

En función de los resultados de estos 3 parámetros, se obtienen distintos criterios para definir lo que en un perfil de monitorización de glucosa se considera normal (NGT), perfil alterado (AGT) o diabético (DRFQ) basados en la literatura revisada <sup>(42,59,60,71)</sup>.

Con estos criterios se han elaborado diferentes combinaciones con puntos de corte diferentes. A cada combinación se le asigna una letra A, B, C, K, L o M. Para cada letra se ha realizado una tabla que clasifica a los pacientes según NGT, AGT o DRFQ . (Las tablas se muestran en el Anexo 1)

Para cada una de las tablas, se obtiene una clasificación de los pacientes (NGT, AGT o DRFQ) y se compara con el resultado obtenido en el TTOG (nuestro gold standard), realizando una tabla de contingencias para poder obtener la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN. Con todas las sensibilidades y especificidades se elabora una curva ROC, y se elige el punto de dicha curva que tendrá una mejor S y E, y por lo tanto, garantizando los mejores criterios para la clasificación del metabolismo hidrocarbonado de los pacientes mediante la monitorización continua de la glucosa.

A su vez, se estratifican los datos anteriores obtenidos mediante la curva ROC, con los datos de variación de IMC y FEV1 (expresado en  $\Delta$ DS IMC y  $\Delta\%$ FEV1), para poder determinar el punto de corte de la glucosa en la monitorización que permita detectar las alteraciones en el estado nutricional y/o función pulmonar durante el año previo, con la máxima sensibilidad y especificidad, sin la necesidad de presentar una curva diabética.



#### 4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido analizados mediante el programa estadístico STATA (Stata version13 (StataCorp, College Station, TX).

Los datos descriptivos basados en las características de los pacientes se ha incluido la media +/- desviación estándar, rango +/- rango intercuartílico para las variables continuas y frecuencias / porcentajes para las variables discretas.

Las comparaciones entre los grupos en función del resultado obtenido en el TTOG y su análisis individual se ha realizado mediante el test no paramétrico Kruskal-Wallis.

Se ha realizado la curva ROC para la comparación de TTOG y MCG, con el fin de establecer el punto de corte óptimo para clasificar a los pacientes mediante la monitorización continua de glucosa en : NGT, AGT o DRFQ.

Todos los test ha sido considerados estadísticamente significativos cuando la p-value <0.05.





#### 4.5 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

De los 39 pacientes iniciales, 9 fueron excluidos, quedando una muestra de 30 pacientes.

De los 30 pacientes, 16 eran mujeres (53,3%), y 14 varones (46,7%). La edad media fue de  $14,2 \pm 2,6$  años. Ninguno era prepuberal, Tanner de II a V (60% Tanner IV-V), con mediana de volumen testicular de 9 (rango 5-20ml). Un 56,6% de los pacientes recibían tratamiento con soporte nutricional en el momento de las exploraciones, de los cuales un aproximadamente un 30% ,este soporte nutricional era con fibra para mejorar el vaciamiento gástrico. Todos presentaban una HbA1C<6,5%.

En cuanto a las mutaciones descritas en nuestra muestra de pacientes: 11 pacientes (36,7%) son homocigotos para la mutación F508Del, 12 pacientes (40%) presentan dicha mutación F508Del en heterocigosis y los 7 pacientes restantes (23,3%) presentan otras mutaciones (N1303K, W1282X,...)

La DE del IMC en el momento de la realización de las pruebas era de -0,7 de mediana, con un rango intercuartílico de -1,08 a -0,02. Como se muestra en la Tabla 2, prácticamente no ha habido pérdida de IMC en la muestra general (variación de DS de IMC de -0,01 respecto el año previo).

La mediana de VEF1 en el momento de las exploraciones era de 89%, con un rango de 76-97%. También hubo poca variación de % VEF1 fue en la muestra general (-1% de media).

Las colonizaciones más frecuentes en el trato respiratorio, fueron por *Pseudomona aeruginosa* : 12 pacientes (40%) y *S. Aureus* : 15 pacientes (50%), de los cuales 4 pacientes (15%) eran por MARSAs. Sólo un paciente estaba colonizado por *Stenotrophomonas maltophilia* durante el estudio.

De los 30 pacientes, 12 de ellos (40%) recibió algún ingreso durante el año de estudio (desde un año antes al momento de realización de TTOG y CGM).

A destacar en el momento de estudio, que un 90% de los pacientes (n=27) presentaba una insuficiencia pancreática exocrina con necesidad de tratamiento sustitutivo (todos salvo los pacientes 5, 14 y 22).

La glucosa se evaluó durante un periodo de  $146.2 \pm 9.1$  horas por paciente (rango 102-155 horas/paciente)

Los datos descritos anteriormente se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción de la muestra

		N* / Mediana**	%* / (RIQ)**
Sexo	<i>Masculino</i>	14	46.7
	<i>Femenino</i>	16	53.3
Tanner	<3	12	40.0
	4	6	20.0
	5	12	40.0
Soporte nutricional	<i>No</i>	13	43.44
	<i>Si</i>	17	56.67
	<i>Con fibra</i>	5	29.4
Edad		14	(12,16)
Volumen testicular		9	(5,20)
HbA1C	<i>Global</i>	5.55	(5.5,5.7)
	<i>NTG</i>	5,6	(5.5,5.6)
	<i>ATG</i>	5,5	(5.4,5.9)
IMC		-0,775	(-1.08, -.002)
$\Delta$ DS IMC		-0,01	(-0.15,0.11)
VEF1		89	(76,97)
$\Delta$ % VEF1		-1	(-7,9)
Núm ingresos	<i>0</i>	18	60
	<i><math>\geq 1</math></i>	12	40
Coloniz Pseudomona		12	40
Coloniz S. Aureus		15	50
Insuf. Pancreática		27	90
Mutación	F508-F508	11	36.7
	F508- N1303K	2	6.7
	F508- W1282X	2	6,7
	<i>Otras</i>	15	50,0

\* Para variables categóricas

\*\* Para variables continuas

RIQ: Rango intercuartílico



# 5

## RESULTADOS



### 5.1. RESULTADOS TTOG

La clasificación de los pacientes según el resultado obtenido en el TTOG fue: 14 pacientes (47%) obtuvieron un resultado normal (NGT), otros 14 pacientes (47%) alterado (AGT) y dos pacientes (6%) con un perfil diabético (Figura 7).

Ninguno presentaba glucosa en ayunas por encima de 126 mg/dL. Cuatro de los catorce pacientes con AGT tenía alteración indeterminada de la glucosa (valores >200mg/dL en tiempos previos a los 120 minutos en el TTOG).

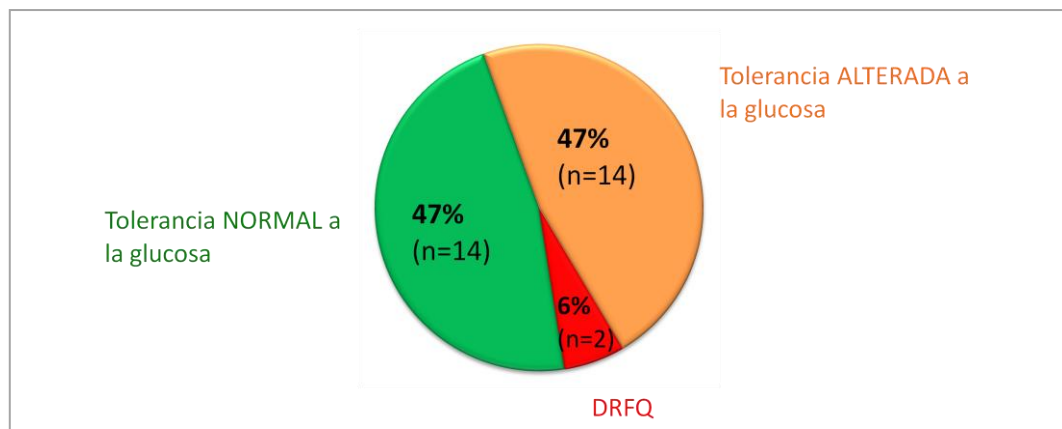


Figura 7. Resultados TTOG





## 5.2 RESULTADOS MONITORIZACIÓN CONTINUA DE GLUCOSA

Según los diferentes perfiles de glucosa observados en MCG, los pacientes se han clasificado en 4 grupos:

- Grupo 1: Pacientes con valores de glucosa  $< 140$ mg/dl durante todo el periodo de monitorización.
- Grupo 2: Pacientes con algunos valores de glucosa superiores a 140 pero siempre inferiores a 200 mg/dL.
- Grupo 3: Pacientes con valores de glucosa entre 140 y 200 mg/dL durante periodos variables de la monitorización y por encima de 200 mg/dL, durante menos del 1% del tiempo de monitorización.
- Grupo 4: Pacientes con valores de glucosa  $>200$ mg/dL durante más del 1% del tiempo de monitorización.

Durante la monitorización continua de la glucosa, 26 pacientes presentaron todos los valores de glucosa en ayunas  $< 126$  mg/dl, y los cuatro restantes (pacientes número 7, 17, 28 y 29) presentaron una media de glucosa en ayunas entre 126 y 156 mg/dL.

La distribución de los pacientes en los cuatro grupos mencionados anteriormente y su resultado en el TTOG se muestra en la Figura 8.

En el Grupo 1 se incluyeron 2 pacientes, de éstos, uno (el paciente número 14) presentaba un perfil de glucosa normal en el TTOG y el otro (el paciente número 10) presentaba un TTOG con perfil alterado de la glucosa.

En el Grupo 2 se incluyeron 17 pacientes con los siguientes resultados en el TTOG:

- Diez (los pacientes número 1, 4, 6, 9, 15, 18, 21, 22, 23 y 25) tenían un TTOG normal, con un porcentaje del tiempo de monitorización entre 140 y 200mg/dl del 2 al 13% (media  $6.3\% \pm 3.7$ ).
- Seis (los pacientes número 2, 3, 7, 8 y 26) tenían un TTOG alterado, con un porcentaje del tiempo de monitorización entre 140 y 200mg/dl del 1 al 7% (media  $7.1\% \pm 4.3$ ).
- Uno (paciente número 17) tenía un TTOG en perfil diabético, con un porcentaje del tiempo de monitorización entre 140 y 200mg/dl del 3%.

No hubo diferencias significativas en las medias de los porcentajes de monitorización entre 140-200 según el resultado del TTOG..

En el Grupo 3 se incluyeron 10 pacientes con valores de glucosa entre 140 y 200 mg/dL durante periodos variables de la monitorización (rango 2-17%) y por encima de 200 mg/dL, durante menos del 1% del tiempo de monitorización:

- Tres (pacientes número 5, 12 y 13) tenían un TTOG normal

- o Siete (pacientes número 11, 19, 20, 24, 27, 28 y 30) tenían un TTOG con perfil alterado de la glucosa.

En el Grupo 4 se incluyó un solo paciente (numero 29) que presentó valores de glucosa entre 140 y 200mg/dl y por encima de 200mg/dl durante un 31% y un 12% del tiempo de monitorización, respectivamente. Este paciente tenía un perfil diabético en el TTOG.

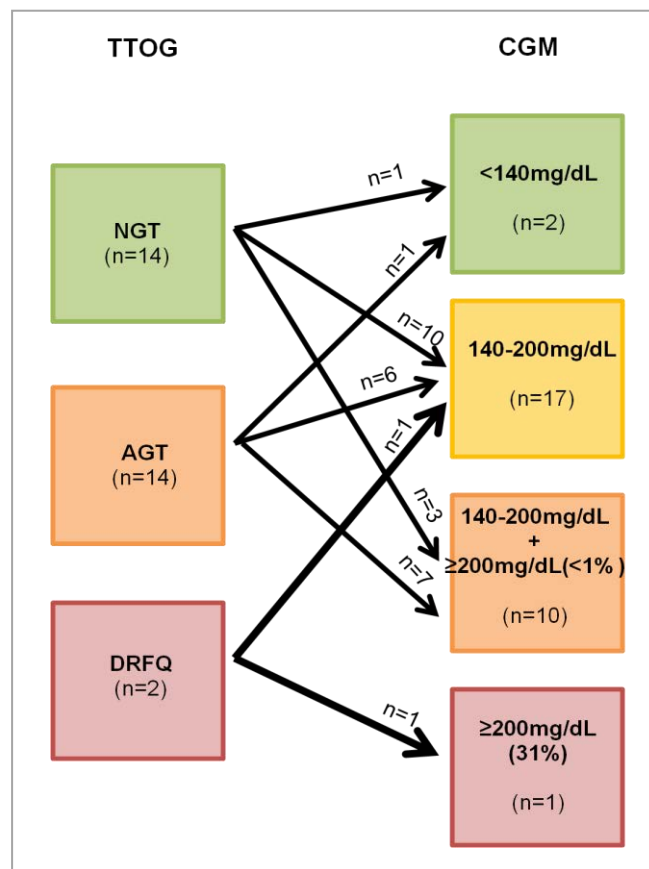


Figura 8. Representación gráfica de la distribución de pacientes en función del resultado en el TTOG y su clasificación en los 4 grupos.



## 5.3. COMPARACIÓN RESULTADOS TTOG Y MCG

Se analizó el perfil de la monitorización continua de glucosa en función de los resultado del TTOG.

Los perfiles de monitorización continua de glucosa según su resultado en el TTOG se muestran en la siguiente Tabla.3 La monitorización continua muestra picos de glucosa por encima de 200mg/dL en 3 pacientes (21%) con un TTOG normal; de estos, un 66% presentaban 2 o más picos en días diferentes. Además, 3 pacientes con un TTOG alterado (21%) presentaban glucosa en ayunas > 126mg/dL durante las determinaciones en el tiempo de monitorización.

Tabla 3. Perfil de la monitorización continua de glucosa en función del resultado en el TTOG

MCG	TTOG					
	NGT (n=14)		AGT (n=14)		DRFQ (n=2)	
	n	Media±DE	n	Media±DE	n	Rango
Máx glucosa (mg/dL)		188 ± 35.16		192.4 ± 21.4		179-253
% tiempo ≥140mg/dL		6 ± 4.1		6.7 ± 4.6		3-47
% tiempo ≥200mg/dL		0.21 ± 0.42		0.22 ± 0.38		0-12
Pacientes con picos de glucosa ≥200mg/dL	3		7		1	
% 100-126mg/dL ayunas		27 ± 23.94		34.1 ± 28.3		26-33
% >126mg/dL ayunas	0		3	6.3 ± 9.2	2	14-17

En la Figura 9 se muestra un ejemplo (paciente numero 12), donde se observa como con un resultado normal en el TTOG, la MCG presenta picos de glucosa >200mg/dL (más de un pico, en días diferentes).

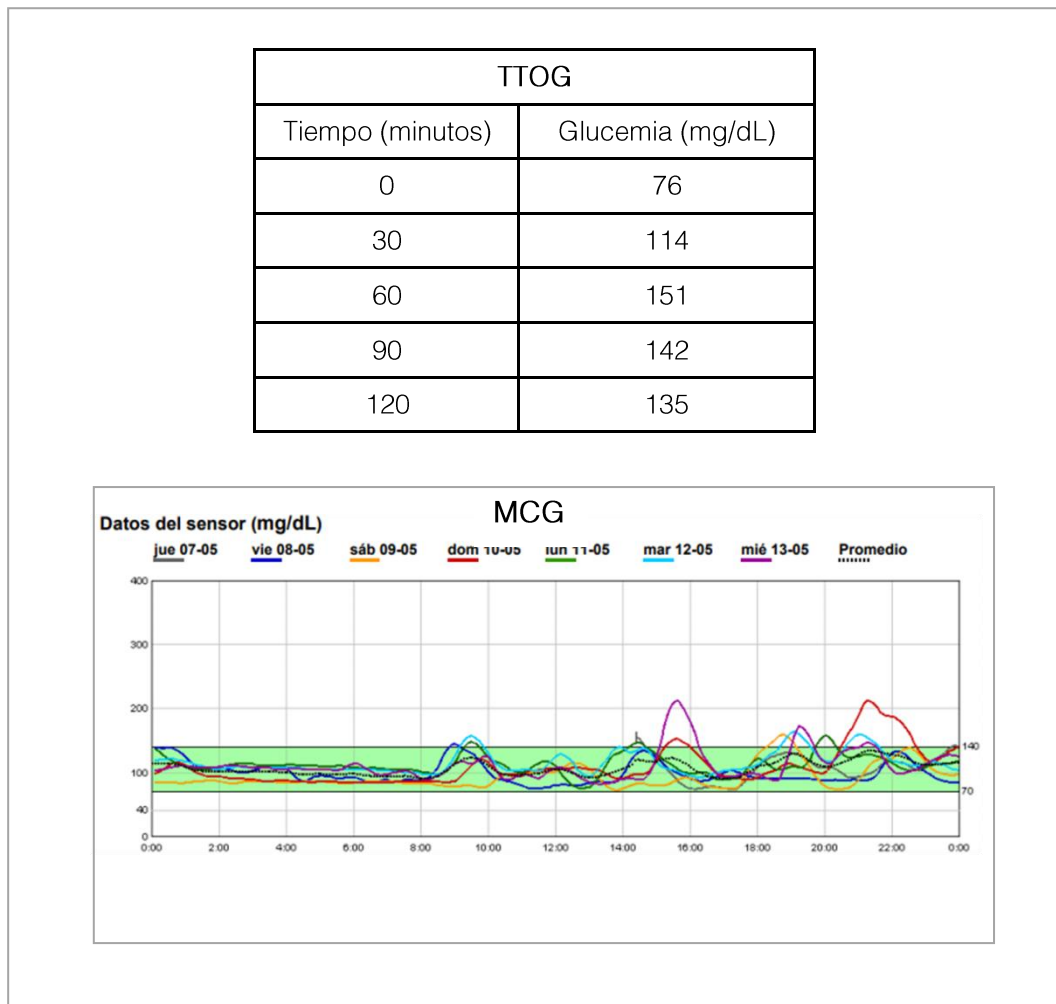


Figura 9. Comparación del TTOG y la MCG en un paciente con una tolerancia normal a la glucosa.

El perfil de glucosa en los pacientes con un TTOG normal se muestra en la Tabla 4. Todos salvo uno (paciente número 14), obtuvieron valores de glucosa entre 140 y 200 mg/dL durante tiempos variables de la monitorización (rango: 2%-14%; con una media de:  $6.0\% \pm 4.1\%$ ;  $n=13$ ). Además el paciente número 5 presentó un pico de glucosa por encima de 200mg/dl, y los pacientes número 12 y 13, presentaron 2 picos  $>200$  mg/dl cada uno.

Tabla 4. Evaluación de la monitorización continua de glucosa en pacientes con una tolerancia normal a la glucosa en el TTOG

Número de paciente	% tiempo de monitorización con valores de glucosa		Número de picos $\geq 200$ mg/dL
	140-200mg/dL	$\geq 200$ mg/dL	
1	4	0	0
4	7	0	0
5	3	1	1
6	5	0	0
9	2	0	0
12	8	1	2
13	14	1	2
14	0	0	0
15	3	0	0
18	8	0	0
21	13	0	0
22	5	0	0
23	6	0	0
25	4	0	0



El perfil de glucosa mediante la monitorización continua en pacientes con una tolerancia alterada a la glucosa en el TTOG se muestran en la Tabla 5. Todos salvo uno (paciente número 10), obtuvieron valores de glucosa entre 140 y 200 mg/dL durante tiempos variables de la monitorización (rango: 1%-16.9%; con una media de:  $6.7\% \pm 4.6\%$ ;  $n=13$ ). No se observaron diferencias significativas entre estos valores y los observados en los pacientes con TTOG normal. Además, los pacientes número 19, 20, 27, 28 y 30 presentaron un pico de glucosa por encima de 200mg/dl, y los pacientes número 11 y 24, presentaron 2 picos  $>200$  mg/dl cada uno.

**Tabla 5. Evaluación de la monitorización continua de glucosa en pacientes con una tolerancia alterada a la glucosa en el TTOG**

Número de paciente	% tiempo de monitorización con valores de glucosa		Número de picos $\geq 200$ mg/dL
	140-200mg/dL	$\geq 200$ mg/dL	
2	6	0	0
3	6	0	0
7	5	0	0
8	7	0	0
10	0	0	0
11	13.3	0.7	2
16	5	0	0
19	1.9	0.1	1
20	16.9	0.1	1
24	6	1	2
26	1	0	0
27	9	1	1
28	8.9	0.1	1
30	5.9	0.1	1

La lectura de la monitorización continua de glucosa de los pacientes con TTOG diabético se muestra en la Tabla 6. El paciente número 29 presentó un perfil de glucosa en MCG que concuerda con su resultado en el TTOG, en cambio el paciente número 17, presentó un perfil en MCG similar al encontrado en los pacientes NGT y AGT en TTOG.

**Tabla 6. Evaluación de la monitorización continua de glucosa en pacientes diabéticos en el TTOG**

Número de paciente	% tiempo de monitorización con valores de glucosa		Número de picos $\geq 200\text{mg/dL}$
	$140\text{-}200\text{mg/dL}$	$\geq 200\text{mg/dL}$	
17	3	0	0
29	31	12	16



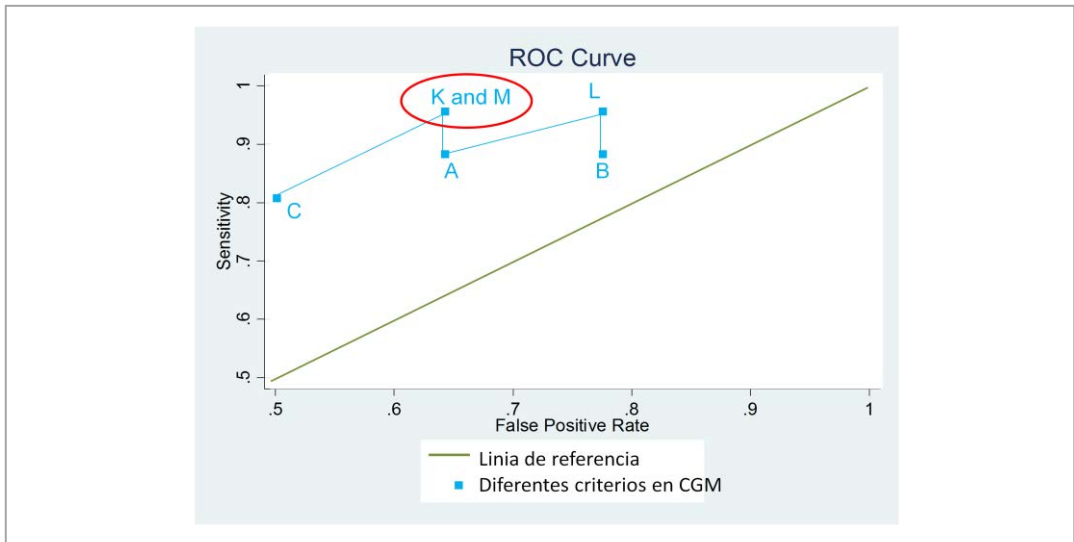
#### 5.4. CURVA ROC

Para cada combinación de criterios (letra A, B, C, K, L o M) establecidos (material y métodos), se obtiene una tabla de contingencias (dichas tablas se muestran en el anexo 2).

Teniendo en cuenta que en nuestra muestra por TTOG (gold standard) se ha obtenido una prevalencia de AGT del 48%, se obtiene un VPP y un VPN de la prueba del 60% y 100% respectivamente.

La prevalencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con FQ aumenta con la edad, y por lo tanto, en los estudios revisados en la bibliografía, la prevalencia de ATG varía en función de la edad de la población estudiada (20-55%). Algún estudio reciente en pacientes en la segunda década de la vida, sitúa la prevalencia de AGT en alrededor del 50%. Por este motivo se ha utilizado el resultado obtenido en nuestra muestra, dado que concuerda con los datos obtenidos en la bibliografía.

De las diferentes S y E obtenidas en las diferentes tablas de contingencias, se obtiene la siguiente curva ROC.



**Figura 10. Curva ROC .** La curva ROC es una gráfica que cruza sensibilidad y especificidad. Con las distintas S y E obtenidas con la realización de las anteriores tablas de contingencias, se han puesto sobre la curva.

En la Figura 10, la línea verde, corresponde a la peor sensibilidad y especificidad, por lo tanto, el punto más lejano a esta línea de referencia (el punto más superior y a la izquierda), será nuestro “ mejor punto”, y por nos garantizará la mayor sensibilidad y especificidad. En nuestro caso coincidieron los criterios K y M.

Escogimos los criterios K, como los que mejor permiten clasificar el metabolismo HC de los pacientes FQ según MCG. En la Tabla 7 se muestra la combinación de criterios correspondiente a la letra K.

**Tabla 7. Criterios K**, seleccionados por curva ROC como los que ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en pacientes con fibrosis quística

CRITERIOS K	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl (<30% del tiempo)	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<4,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	≥30% del tiempo entre 100-126 mg/dl	140-199mg/dl (≥4,5% del tiempo) o ≥ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	≥ 126 mg/dl	≥200mg/dl ( ≥ 2 picos)



## 5.5. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MCG Y LA VARIACIÓN EN EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA FUNCIÓN PULMONAR EN EL AÑO PREVIO

### 5.5.1. Estratificación de la muestra por IMC

Una vez establecidos los criterios que ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en pacientes afectados de FQ, hemos querido estratificarlos con los cambios producidos en el IMC, para ver si una alteración mayor del metabolismo HC se correlacionaba con un empeoramiento del estado nutricional durante el año previo.

Para ello se han clasificado los pacientes según hubieran o no perdido DE de IMC durante el año previo (la n fue de 28, dado que faltaban algunos datos de 2 pacientes) y se han calculado de nuevo las sensibilidades y especificidades.

Las Tablas 8 y 9 muestran las tablas de contingencias para pacientes con y sin empeoramiento del estado nutricional, respectivamente.



Tabla 8. Tabla de contingencias para pacientes con empeoramiento del estado nutricional ( $\Delta$ DE IMC <0)

<b><u><math>\Delta</math>DE IMC &lt;0 (n=14)</u></b>					
<b>TTOG</b>					
		DRFQ	ATG	NTG	
<b>Sensor</b>	DRFQ	1	1	1	3
	ATG	0	4	5	9
	NTG	0	0	2	2
		1	5	8	14

	<b>%</b>	<b>95%CI</b>	
Prevalencia	42%	(15%-	72%)
Sensibilidad	100%	(48%-	100%)
Especificidad	29%	(4%-	71%)
VPP	50%	(19%-	81%)
VPN	100%	(16%-	100%)

Tabla 9. Tabla de contingencias para pacientes sin empeoramiento del estado nutricional ( $\Delta$ DE IMC  $\geq$ 0)

<b><u><math>\Delta</math>DE IMC <math>\geq</math>0 (n=14)</u></b>					
<b>TTOG</b>					
		DRFQ	ATG	NTG	
<b>Sensor</b>	DRFQ	1	2	1	4
	ATG	0	5	2	7
	NTG	0	0	3	3
		1	7	6	14

	<b>%</b>	<b>95%CI</b>	
Prevalencia	56%	(21%-	86%)
Sensibilidad	100%	(48%-	100%)
Especificidad	50%	(7%-	93%)
VPP	71%	(29%-	96%)
VPN	100%	(16%-	100%)

### 5.5.2. Estratificación de la muestra por VEF1

Igualmente se ha estratificado la muestra según los resultados del VEF1 para ver si una alteración mayor del metabolismo HC se correlacionaba con un empeoramiento de la función pulmonar durante el año previo.

Para realizarlo se han clasificado los pacientes según hubieran o no perdido % de VEF1 durante el año previo (la n fue 26, dado que faltaban algunos datos de 4 pacientes) y calculando de nuevo sus sensibilidades y especificidades.

En las Tablas 10 y 11 muestran las tablas de contingencias para pacientes con y sin empeoramiento de la función pulmonar, respectivamente

Tabla 10. Tabla de contingencias para pacientes con empeoramiento de la función pulmonar ( $\Delta\%$  VEF1 < 0)

<b><u><math>\Delta\%</math> VEF1 &lt; 0 (n=16)</u></b>		<b>TTOG</b>			
		DRFQ	ATG	NTG	
<b>Sensor</b>	DRFQ	1	3	1	5
	ATG	0	7	2	9
	NTG	0	0	2	2
		1	10	5	16

	<b>%</b>	<b>95%CI</b>
Prevalencia	60%	(26%- 88%)
Sensibilidad	100%	(54%- 100%)
Especificidad	25%	(1%- 81%)
VPP	67%	(30%- 93%)
VPN	100%	(3%- 100%)

Tabla 11. Tabla de contingencias para pacientes sin empeoramiento de la función pulmonar ( $\Delta\% \text{VEF1} \geq 0$ )

<b><u><math>\Delta\% \text{VEF1} \geq 0</math> (n=10)</u></b>		<b>TTOG</b>			
		DRFQ	ATG	NTG	
<b>Sensor</b>	DRFQ	1	0	1	2
	ATG	0	1	5	6
	NTG	0	0	2	2
		1	1	8	10

	<b>%</b>	<b>95%CI</b>	
Prevalencia	36%	(11%-	69%)
Sensibilidad	100%	(40%-	100%)
Especificidad	43%	(10%-	82%)
VPP	50%	(16%-	84%)
VPN	100%	(29%-	100%)

### 5.5.3 Correlaciones y regresiones de los resultados del TTOG y de la MCG con el estado nutricional y función pulmonar

Para poder estudiar si las alteraciones del metabolismo HC mediante la monitorización de glucosa se relacionaban con alteraciones clínicas en estado nutricional y función pulmonar, se han hecho distintas correlaciones, que se muestran en la Figura 11.

Destaca, sobre todo en las correlaciones de la función pulmonar (figuras d, e y f) como un paciente sobresale del CI 95% (paciente numero 29), siendo un DRFQ tanto por TTOG como por CGM, y relacionado con el estado del paciente (función pulmonar con deterioro rápido y progresivo).

Igualmente se objetiva la poca linealidad de la muestra (línea naranja), probablemente por el tamaño muestral.

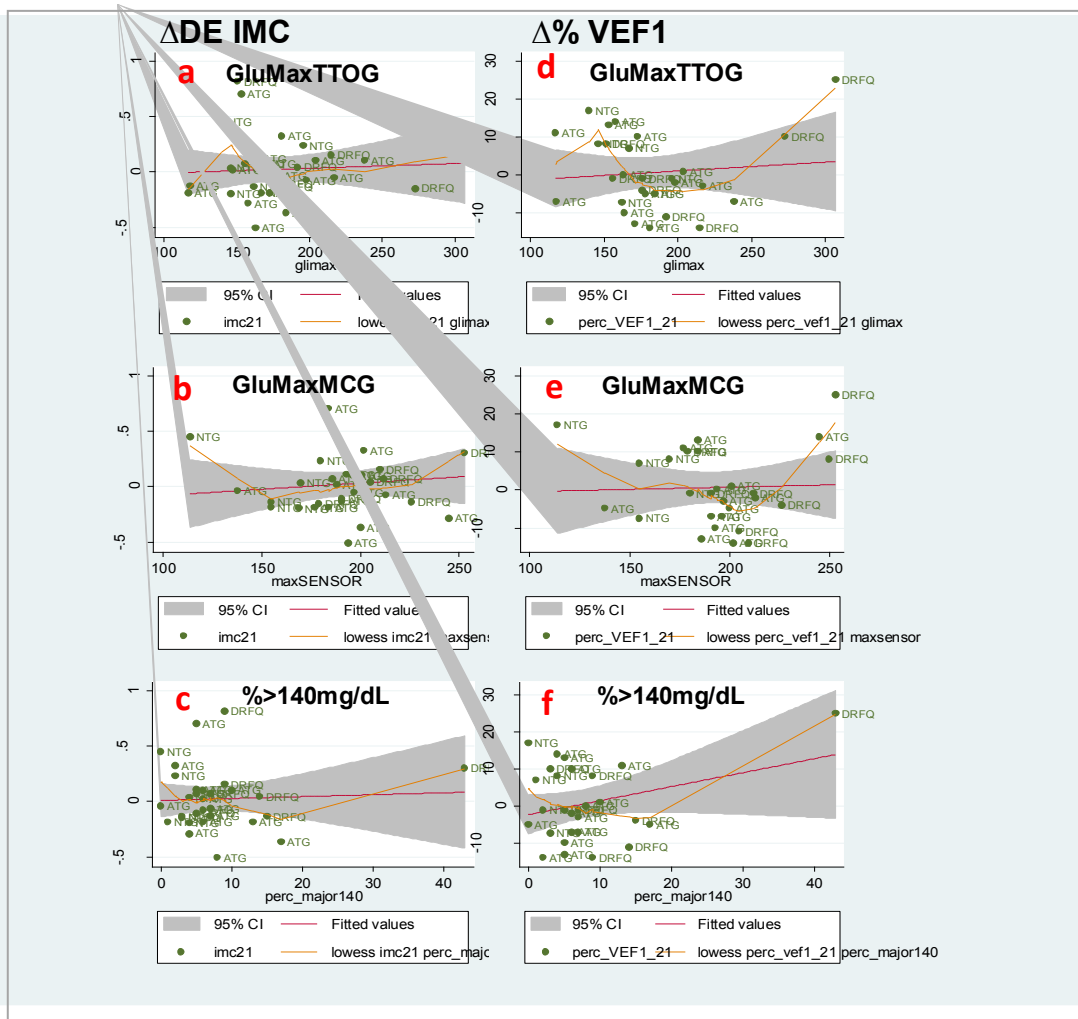


Figura 11. Correlaciones entre el  $\Delta$  de DE de IMC con a) pico de glucosa máxima en el TTOG, b) pico de glucosa máxima en MCG, c) % del tiempo de monitorización >140mg/dL. Correlaciones entre el  $\Delta$ % VEF1 con d) pico de glucosa máxima en el TTOG, e) pico de glucosa máxima en MCG, f) % del tiempo de monitorización >140mg/dL.

En la Tabla 12 se muestra el estudio de regresión, con los datos numéricos de las correlaciones anteriores.

Tabla 12. Tabla de regresiones

	$\Delta$ IMC			$\Delta$ VEF1		
	Beta	Coef	p-Value	Beta	Coef	p-Value
TTOG (ATG + DRFQ)	-0,03	-0,02	0,89	-0,42	-7,50	0,08
Sensor K (ATG + DRFQ)	-0,16	-0,12	0,49	-0,21	-5,18	0,39
% tiempo > 140	-0,28	-0,02	0,21	-0,11	-0,21	0,64
Máx Glu TTOG	-0,04	-0,0003	0,88	-0,14	-0,04	0,55
Máx Glu sensor	0,03	0,0003	0,91	-0,06	-0,02	0,80

Para poder interpretar estos datos, hay que tener en cuenta que el coeficiente beta nos compara las variables y nos dice cual es la magnitud de asociación. El signo (+ o -) nos dice hacia donde la va la dirección de la asociación. En nuestro caso, nos interesa que haya una menor pérdida de IMC y/o VEF1: a más negativo, mejor. Por lo tanto, de los datos anteriores vemos como en la alteración del metabolismo hidrocarbonado (ATG + DRFQ), la monitorización continua de glucosa, predice mejor la variación del IMC que el TTOG (sombreado color naranja). En cambio, el TTOG predice mejor el cambio de VEF1 que el sensor (sombreado verde). Sin embargo, la p-value nos indica que no es estadísticamente significativo (tamaño muestral?).

No se ha realizado una regresión lineal, dado que ninguna de las variables sigue una distribución normal, y la “n” es pequeña, por lo tanto no hay ninguna transformación que la haga lineal.



#### 5.5.4 Relación de los resultados de la MCG con la variación de los parámetros clínicos durante el año previo

##### 5.5.4.a Relación de los resultados de la MCG con la variación del estado nutricional durante el año previo

Se clasifican los pacientes en función de su resultado en la MCG: normal (NTG) vs alterada (ATG + DRFQ), y se compara la variación del IMC en estos pacientes. Las Tabla 13 y Figura 12, muestran como los pacientes con alteración en el metabolismo hidrocarbonado en la MCG (AGT + DRFQ), ya habían empezado a perder peso durante el año previo (alteraciones clínicas detectadas precozmente mediante MCG), p-value = 0,6.

Tabla 13. Variación de IMC en función del resultado en la MCG

$\Delta$ DE IMC		
MCG	Mediana	RIQ
NGT	0,03	-0,14 – 0,23
AGT + DRFQ	-0,04	-0,14 – 0,1



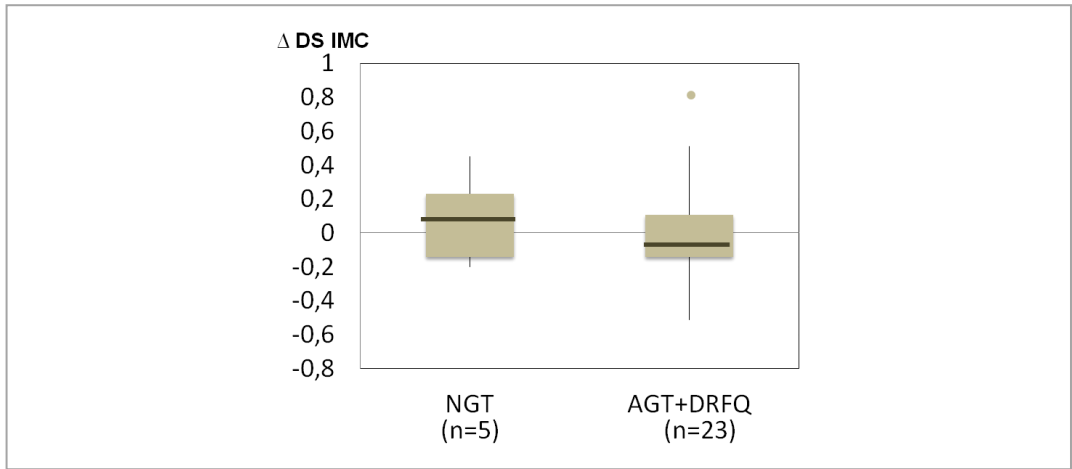


Figura 12. Variación del IMC durante el año previo, en función del resultado obtenido en la MCG

#### 5.5.4.b Relación de los resultados de la MCG con la variación de la función pulmonar durante el año previo

Se comparan los pacientes con un MCG normal (NTG) , frente a los de un MCG alterado (ATG + DRFQ), y se valora la variación del VEF1 en estos pacientes. La Tabla 14 y la Figura 13 muestran como los pacientes con alteración en el metabolismo hidrocarbonado en la MCG, ya habían empezado a empeorar su función pulmonar durante el año previo (p value 0,8)

Tabla 14. Variación de VEF1 en función del resultado en la MCG

$\Delta$ % VEF1		
MCG	Mediana	RIQ
NGT	3,5	-2,6 – 10,2
AGT + DRFQ	-3,5	-9,25 – 6,25

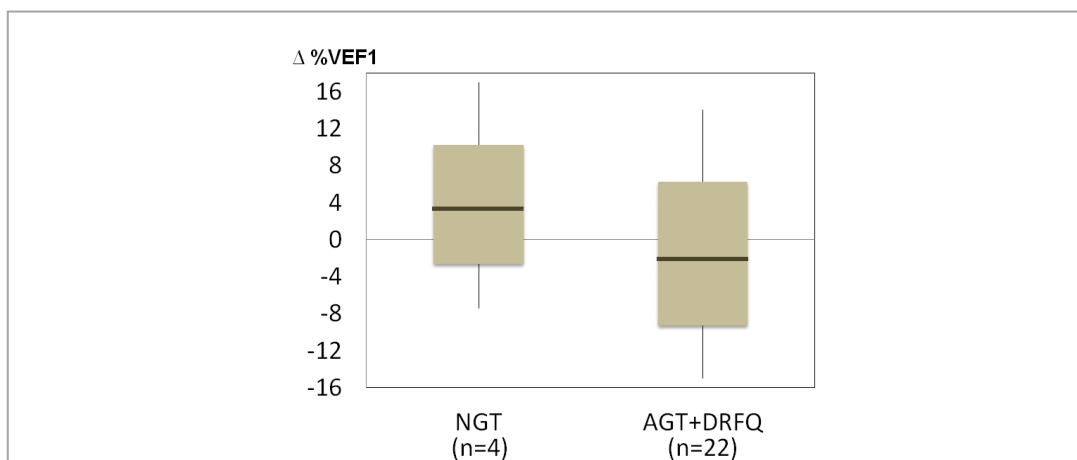


Figura 13. Variación del VEF1 durante el año previo, en función del resultado obtenido en la MCG.



### 5.5.5 Sensibilidad y Especificidad de MCG según la variación de los parámetros clínicos:

#### 5.5.5.a. Sensibilidad y Especificidad de MCG en función de la variación de IMC durante el año previo

Se ha evaluado la S y E de MCG en los pacientes que habían perdido peso (n=14), y en los pacientes que no lo habían perdido (n=14), comparando dichas S y E, y obteniendo de nuevo una curva ROC. La Figura 14 muestra como para los pacientes con una pérdida de IMC ( $\Delta\text{DE IMC} < 0$ , en rojo), la monitorización continua de glucosa es más sensible y específica que para los que no han perdido peso ( $\Delta\text{DE IMC} \geq 0$ , representados en azul), con una área bajo la curva de 0,75 vs 0,64.

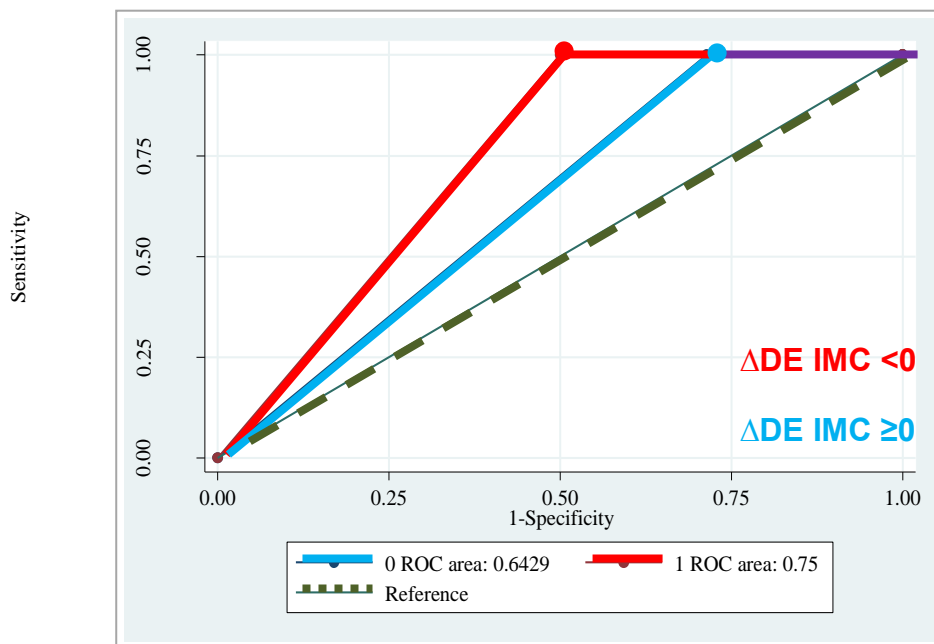


Figura 14. Curva ROC en función de la variación en el estado nutricional.

### 5.5.5.b Sensibilidad y Especificidad de MCG en función de la variación de VEF1 durante el año previo

Igualmente se ha evaluado la sensibilidad y especificidad de MCG en los pacientes que habían empeorado su función pulmonar (n=16), y en los pacientes que no la habían empeorado (n=10), comparando dichas S y E, y obteniendo una curva ROC. La Figura 15 muestra como para los pacientes con un empeoramiento en la función pulmonar durante el año previo ( $\Delta\% \text{ VEF1} < 0$ ), en rojo, la monitorización continua de glucosa es más sensible y específica que para los que no han empeorado, en azul ( $\Delta\% \text{ VEF1} \geq 0$ ), con una área bajo la curva de 0,66 vs 0,62.

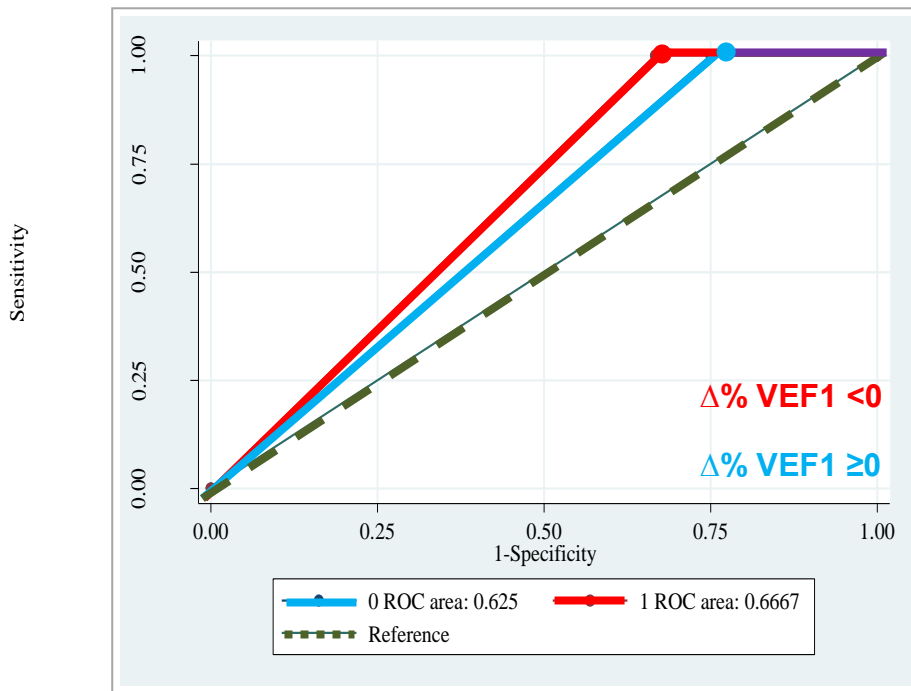


Figura 15. Curva ROC en función de la variación en la función pulmonar.

### 5.5.6 Variación de los parámetros clínicos según el resultado en la MCG en los pacientes con un TTOG normal

#### 5.5.6.a Variación del IMC en función del resultado de la MCG en los pacientes con TTOG normal (n=14)

De todos los pacientes con un TTOG normal (n=14), se ha valorado su resultado en la MCG (NGT vs AGT+DRFQ) y se ha comparado la variación de IMC en ambos grupos, para comprobar si la monitorización continua detecta alteraciones clínicas que hayan pasado desapercibidas en TTOG. La Tabla 15 muestra los valores de pérdida de IMC (en mediana y RIQ) según su resultado en la MCG, con mayor pérdida de peso en los pacientes con un perfil alterado en MCG (p-value 0,6)

Tabla 15. Variación de IMC según resultado en la MCG en los pacientes con un TTOG normal

$\Delta$ DE IMC en los pacientes con TTOG normal		
MCG	Mediana	RIQ
NGT (n=5)	0,03	-0,14 – 0,23
AGT + DRFQ (n=9)	-0,14	-0,19 – 0,11

La Figura 16 es la representación gráfica de los valores de la tabla anterior, mostrando rango y RIQ, observando la mayor pérdida de peso en los pacientes con un perfil alterado en MCG.

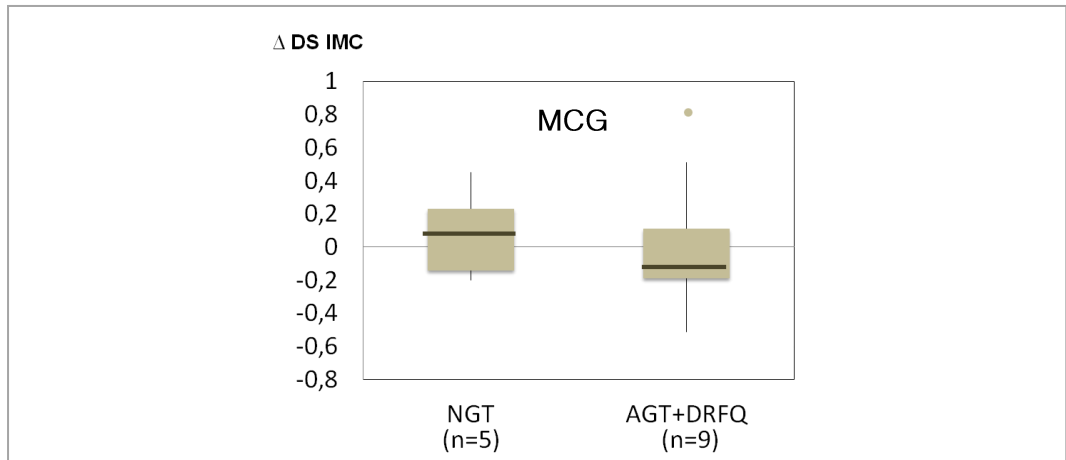


Figura 16. Variación de IMC durante el año previo, en función del resultado obtenido en la MCG en los pacientes con un TTOG normal

**5.5.6.b Variación del VEF1 en función del resultado de la MCG en los pacientes con TTOG normal (n=14)**

De todos los pacientes con un TTOG normal (n=14), se ha valorado su resultado en la MCG (NGT vs AGT+DRFQ) y se ha comparado la variación de VEF1 en ambos grupos, para comprobar si la monitorización continua detecta alteraciones clínicas que hayan pasado desapercibidas en TTOG. La Tabla 16 muestra los valores de pérdida de VEF1 (en mediana y RIQ) según su resultado en la MCG (resultados de 13 pacientes, ya que faltaban datos de uno de ellos), sin observar empeoramiento de la función pulmonar en los pacientes con un perfil alterado en MCG (p-value 0,8).

**Tabla 16. Variación de VEF1 según su resultado en la MCG en los pacientes con un TTOG normal**

<b>Δ % VEF1 en los pacientes con TTOG normal</b>		
<b>MCG</b>	<b>Mediana</b>	<b>RIQ</b>
NGT (n=4)	3,5	-2,6 – 10,25
AGT + DRFQ (n=9)	8	-4 – 11



La Figura 17 es la representación gráfica de los valores de la tabla anterior, mostrando rango y RIQ, sin observar un empeoramiento pulmonar en los pacientes con un perfil alterado en MCG.

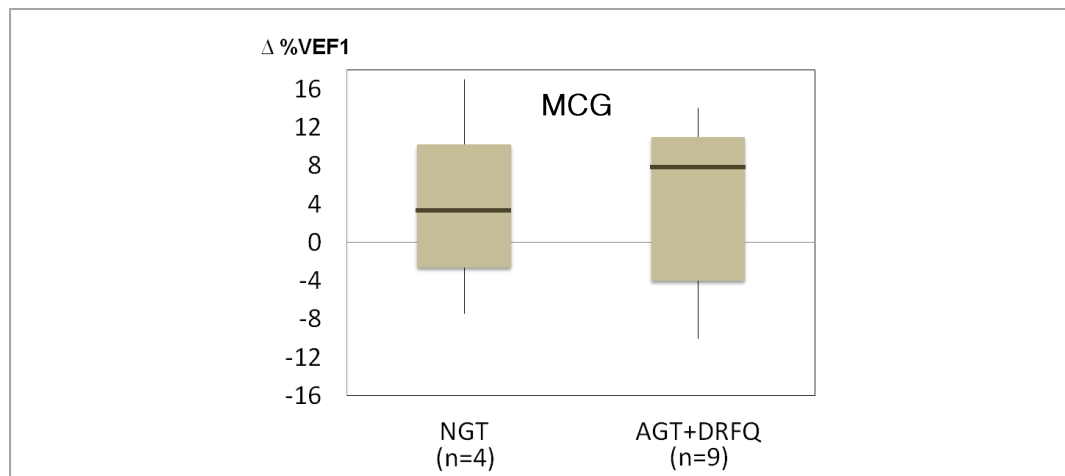


Figura 17. Variación de VEF1 durante el año previo, en función del resultado obtenido en CGM en los pacientes con un TTOG normal.

5.6 VALORES DE GLUCEMIA EN LAS DIFERENTES CATEGORIAS DEL TTOG EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN SANA CONTROL

Según el resultado obtenido en el TTOG se ha evaluado la glucemia en los distintos tiempos (Tabla 17). Las glucemias clasificadas según el resultado del TTOG y en los distintos tiempos no siguen una distribución normal, por lo que se ha calculado la mediana y el RIQ.

Tabla 17. Glucemia (mg/dL) en los distintos tiempos según las categorías del TTOG. Mediana (RIQ)

TTOG	NGT (n=14)	AGT (n=14)	DRFQ (n=2)	p-value
0'	76.5 (75.2-80.2)	76.5 (72.2-87.5)	100 (97-103)	P = 0.31
30'	138.5 (117.7-150.2)	146 (125.2-164)	181.5 (160.7-202.2)	P = 0.75
60'	150.5 (136.2-161)	176 (163.5-202.5)	269.5 (264.2-274.7)	P = 0.01 *
90'	135 (114.5-147.5)	178 (158-184)	307	P = 0.02 *
120'	117 (111-126.5)	158 (149.2-163.5)	275.5 (274.2-276.7)	P = 0.001 *

En la Figura 18 se comparan los datos anteriores con una población sana control: (*Datos de referencia según: Dobson L., Sheldon C.D., Hattersley A.T. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. Diabe Med 2004; 21: 691-6.* En ella se muestra como los pacientes FQ, presentan un

pico de glucemia retardado (60-90 minutos, respecto a la población normal, que lo realiza a los 30 minutos). Este pico es más retrasado a medida que empeora su metabolismo hidrocarbonado.

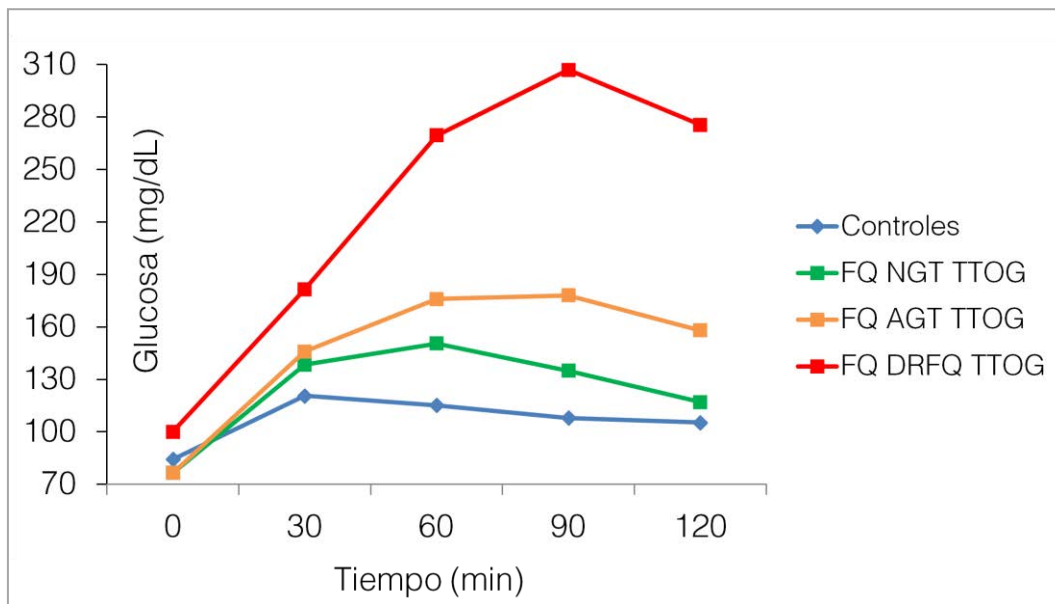


Figura 18. Valores glucemia (mg/dL) en función del resultado en el TTOG en los distintos tiempos comparado con una población sana control, Dobson <sup>(52)</sup>

5.7 VALORES DE INSULINEMIA EN LAS DIFERENTES CATEGORIAS DEL TTOG EN COMPARACIÓN CON LA POBLACIÓN SANA CONTROL
---

Según el resultado obtenido en el TTOG se ha evaluado la insulinemia en los distintos tiempos para las diferentes categorías del TTOG (Tabla 18). Las muestras clasificadas según su resultado TTOG y en los distintos tiempos, no siguen una distribución normal, por lo que se ha calculado la mediana y el RIQ

Tabla 18. Insulinemia (mUI/mL) en los distintos tiempos según las categorías del TTOG. Mediana (RIQ)

TTOG	NGT (n=14)	AGT (n=14)	DRFQ (n=2)	p-value
0'	7.2 (6-13.8)	9.1 (6-11.7)	6 (5.3-6.7)	P = 0.9
30'	36.3 (26.1-59.1)	25.2 (17.6-36.1)	13.5	P = 0.2
60'	51.6 (32-77)	53.6 (28.7-88.4)	34.6 (29.2-40.3)	P = 0.3
90'	54.1 (41.6-83.6)	40.2 (25.9-55.7)	35.8	P = 0.1
120'	40.6 (18.5-56.2)	51.8 (44.6-83)	58.3 (48.9-67.6)	P = 0.2

Los datos anteriores se muestran en la Figura 19 y se comparan con una población sana control: *Glucose Tolerance , Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and No Prior History of Diabetes. Deborah A Elder, The journal of Pediatrics, vol 151, issue 6, Dec 2007; 653-58.* Los pacientes FQ presentan un pico de insulinemia retardado, al

igual que el de glucemia, más retrasado a mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado.

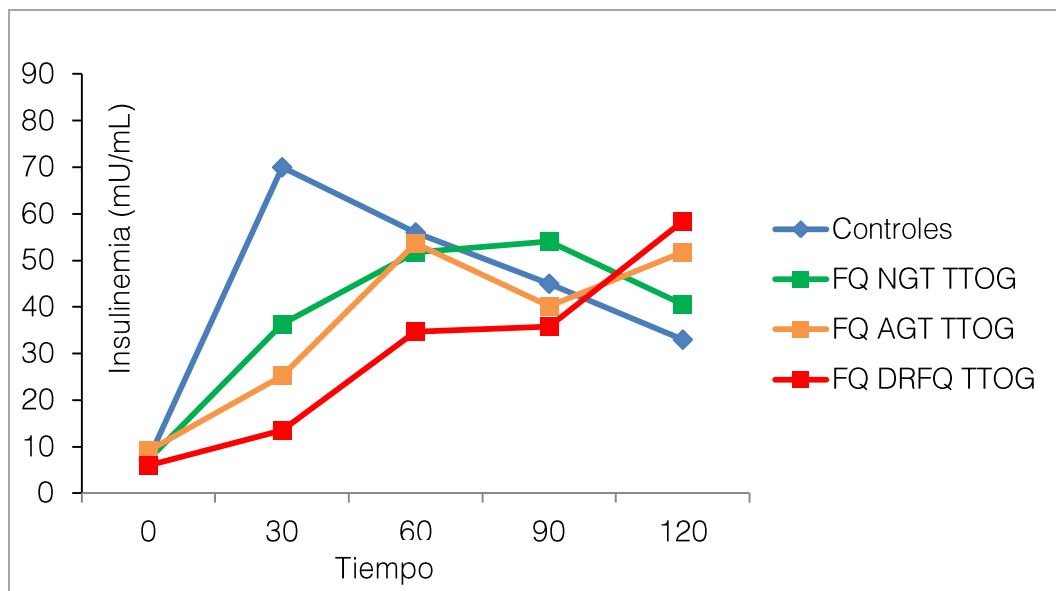


Figura 19. Valores de insulinemia en función del resultado en el TTOG en los distintos tiempos comparado con una población sana control, Elder<sup>(30)</sup>

### 5.8. VALORACIÓN DEL INDICE INSULINOGÉNICO Y HOMA EN FUNCIÓN DEL RESULTADO EN EL TTOG

La Tabla 19 muestra el índice insulinogénico y el HOMA en pacientes con TTOG normal y con TTOG alterado, incluyendo AGT y DRFQ.

Tabla 19. Índice insulinogénico y HOMA según su resultado obtenido en el TTOG. Mediana (RIQ)

TTOG	NGT (n=14)	AGT + DRFQ (n=16)	p-value
Índice Insulinogénico	0.39 (0.29-0.68)	0.26 (0.21-0.28)	P=0.05 *
HOMA	1.66 (1.14-3.11)	1.35 (1.07-3.28)	P=0.4

La Figura 20 muestra como el índice insulinogénico es significativamente menor en los pacientes con una tolerancia a la glucosa alterada. No se han encontrado diferencias significativas en los valores en HOMA en función del resultado en el TTOG.

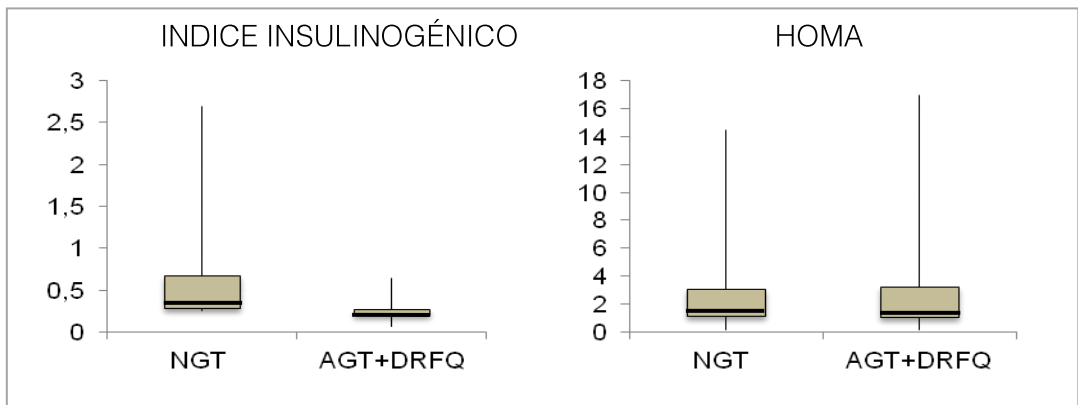


Figura 20. Índice insulínogénico y HOMA en función del resultado obtenido en el TTOG.

### 5.9 VALORACIÓN DEL ÍNDICE INSULINOGENICO Y HOMA EN FUNCIÓN DEL RESULTADO EN LA MCG

La Tabla 20 muestra el índice insulínogénico y HOMA según el resultado obtenido en la MCG . normal vs alterado (incluyendo AGT y DRFQ).

Tabla 20. Índice insulínogénico y HOMA según el resultado obtenido en la MCG. Mediana (RIQ)

MCG	NGT (n=14)	AGT + DRFQ (n=16)	p-value
Índice Insulinogénico	0.68 (0.29-0.9)	0.28 (0.23-0.41)	P=0.03 *
HOMA	1.68 (1.6-7.12)	1.39 (1.11-2.41)	P=0.3

La Figura 21 muestra como el índice insulínogénico es significativamente menor en los pacientes con un resultado alterado en la MCG. No se han encontrado diferencias significativas en los valores en HOMA en función del resultado en la MCG.



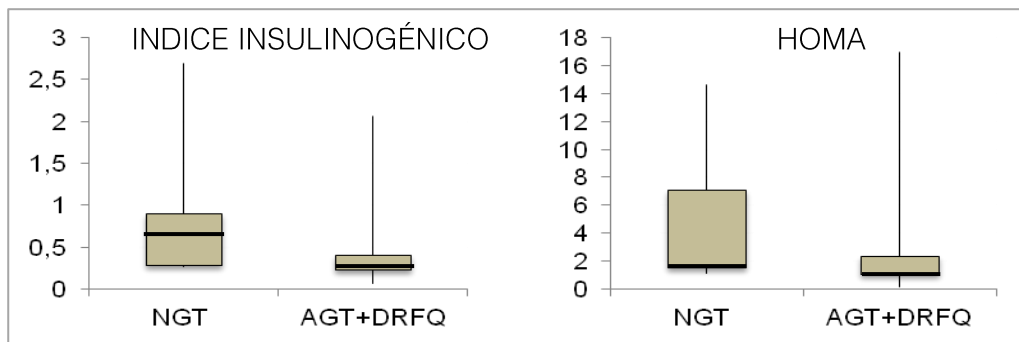


Figura 21. Índice insulínico y HOMA en función del resultado obtenido en la MCG

# 6

## DISCUSIÓN



## DISCUSION

Los resultados de este trabajo coinciden con los datos revisados y publicados en la literatura, que apuntan a que en pacientes afectados de fibrosis quística, la monitorización continua de glucosa es un buen método para valorar el estado del metabolismo hidrocarbonado. Permite detectar alteraciones tempranas y refleja el perfil diario de glucosa en las circunstancias habituales del pacientes.

Sin embargo, actualmente, el único test validado para el diagnóstico de anomalías en el metabolismo hidrocarbonado en paciente afectados de fibrosis quística es el test de tolerancia oral a la glucosa <sup>(45)</sup>.

Cada vez son más los estudios realizados para valorar el perfil de glucosa mediante la monitorización continua en pacientes afectados de fibrosis quística. La ISPAD<sup>(11)</sup> ha extendido su uso como potencial prueba a realizar coadyuvante al TTOG para el diagnóstico de DRFQ, aunque todavía faltan criterios para determinar y/o clasificar las alteraciones detectadas mediante esta monitorización continua y su relación con las repercusiones clínicas que éstas puedan suponer.

Un buen test de cribado debe tener una alta sensibilidad, especificidad y debe poder ser repetible y reproducible <sup>(51)</sup>. Diversos estudios muestran que tanto la sensibilidad como la especificidad del TTOG para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado no són siempre óptimas (48,52,53,54,55,56).

Con la intención de evaluar el perfil de monitorización continua de glucosa en los pacientes con fibrosis quística, este trabajo compara dichos resultados con los obtenidos en el TTOG (actualmente y pese a sus limitaciones considerado como gold estándar).

En la actualidad no hay ningún trabajo publicado que clasifique el metabolismo hidrocarbonado en los pacientes afectados de fibrosis quística según su perfil de la monitorización continua de glucosa. El presente trabajo aporta novedad en este aspecto, realizando un análisis individual de la monitorización continua de glucosa en los pacientes afectados de fibrosis quística y elaborando unos criterios que podrían contribuir a la clasificación del metabolismo hidrocarbonado de dichos pacientes mediante la MCG. Posteriormente dichos criterios se han evaluado mediante la curva ROC.

En el estudio se han incluido 30 pacientes menores de 18 años (14 niños y 16 niñas). A pesar de los numerosos artículos publicados sobre pacientes FQ a los que se les somete al TTOG y/o CGM, la mayoría de ellos disponen de una serie similar a la nuestra. Hay que tener en cuenta que se trata de pacientes con una patología que cursa con muchas exacerbaciones, tratamientos con corticoides, ingresos hospitalarios hasta la necesidad de ser trasplantados, lo que reduce mucho los criterios de inclusión en un estudio de estas características. Así, nuestro trabajo se puede comparar con los publicados por Hameed<sup>(59)</sup> (n=25, edad de los pacientes del estudio de 10 a 18 años), Moreau<sup>(71)</sup> (en 49 adultos jóvenes), Schiaffini<sup>(60)</sup> (n=17, en edades de 10 a 18 años), Jefferies<sup>(72)</sup> (n=19, en edad adolescente), Franzese<sup>(70)</sup> (n=32, a jóvenes de 5 a 20 años) o al estudio español de Martín-Frías<sup>(74)</sup> (n=13, realizado a pacientes de entre 11 y 22 años) pues los criterios de inclusión y las características de todas las muestras son similares y esto facilita su comparación e interpretación de resultados y conclusiones finales.

Remarcar que en nuestro estudio, la monitorización continua de glucosa, se realiza durante 6 días, aumentando la validez del estudio, a diferencia de muchos estudios revisados, en que se hace durante 3 días <sup>(57,58,59,60,72)</sup>

En nuestro estudio hemos constatado que la HbA1c no es buen parámetro para el diagnóstico precoz de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. La HbA1c no difería en los pacientes con una tolerancia normal a la glucosa vs alterada. Otros autores encuentran los mismos resultados que

nosotros <sup>(76,77)</sup>, pese al reciente y muy debatido artículo de Burgess<sup>(75)</sup> que afirma que sí sería de utilidad .

En cuanto a las características de la muestra, en nuestros pacientes hemos evidenciado la existencia de insuficiencia pancreática exocrina en el 90% de los casos y la presencia frecuente de la mutación  $\Delta F508$ , conocidos ya como factores de riesgo de las alteraciones de la glucosa en los pacientes con FQ. Igualmente hemos encontrado el ligero predominio del sexo femenino también descrito en varios estudios<sup>(18,84,178,179)</sup>.

En más de la mitad de los pacientes hemos evidenciado un deterioro del estado nutricional y/o de la función pulmonar, sin causa aparente, en el momento del diagnóstico de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado respecto al año previo. Este deterioro debe ser considerado como un signo de alerta para descartar activamente la anormalidad del metabolismo de la glucosa en los pacientes FQ.

Los resultados del TTOG (Figura 7) muestran 14 pacientes con una tolerancia normal, 14 con una tolerancia alterada (de los cuales cuatro con alteración indeterminada de la glucosa) y solo 2 pacientes con perfil diabético en el TTOG, resultados comparables a los obtenidos en el estudio de Hameed <sup>(59)</sup>, Schiaffini <sup>(60)</sup>, Franzese <sup>(70)</sup> o Martín-Frías <sup>(74)</sup>, aunque en este último, al inicio del estudio ningún paciente con FQ tenía una tolerancia normal a la glucosa.

## 6.1. DESCRIPCIÓN DEL PERFIL DE GLUCOSA MEDIANTE LA MCG Y COMPARACIÓN CON LOS RESULTADOS DEL TTOG

Los resultados de la MCG confirman la presencia de valores de hiperglucemia en prácticamente todos los pacientes con fibrosis quística, en mayor o menor grado, y con un inicio temprano en la evolución de la enfermedad. Estos hallazgos pueden ser debidos no solo a la fibrosis del páncreas exocrino, sino también a los trastornos de la secreción de insulina debidos a la alteración en el CFTR de la célula beta <sup>(21)</sup>. El test de arginina potenciada con glucosa, realizada en pacientes con fibrosis quística con y sin suficiencia pancreática sugiere que la pérdida de masa de células beta podría ser la principal causa de DRFQ <sup>(32)</sup>. En nuestro estudio, los tres pacientes con suficiencia pancreática tenían un resultado normal en el TTOG, sin embargo, en la monitorización continua de glucosa, había dos que presentaron picos de 245 mg/dL y 184 mg/dl respectivamente. Estos datos concuerdan con la hipótesis de el desarrollo de DRFQ no sólo es debida a la pérdida de masa de células beta, sino también a la disfunción de CFTR <sup>(38)</sup>.

Para evaluar el perfil de la monitorización continua de glucosa de los pacientes, hemos clasificado a los pacientes en 4 grupos en función de los valores de glucosa durante la monitorización: en el Grupo 1 se han incluido los pacientes que presentaban valores de glucosa inferiores a 140mg/dl, en el Grupo 2 a los pacientes con valores entre 140 y 200mg/dL , en el Grupo 3 a los pacientes con valores entre 140 y 200mg/dL y con valores > 200mg/dL durante menos del 1% del tiempo de monitorización, y en el Grupo 4 a los pacientes con picos superiores a 200mg/dL en más del 1% del tiempo de monitorización. Dichos



grupos se han establecido con los puntos de corte (140mg/dL y 200mg/dL) acordes con la bibliografía revisada <sup>(39,59,60,70)</sup>.

Se ha evaluado la clasificación de estos 4 grupos con el resultado que habían obtenido en el TTOG (Figura 8). Trece de los catorce pacientes con un resultado normal en el TTOG, presentaban valores alterados de glucosa (140-200mg/dL) durante la monitorización, de los cuales 3 pacientes, presentaban además algún pico de glucosa >200mg/dL.

De los pacientes incluidos en el Grupo 1, hay que destacar el paciente numero 10, que presentaba una tolerancia alterada a la glucosa en el TTOG (valor de glucosa de 157 mg/dl a los 120 minutos del test, sin valores >200mg/dL en tiempos intermedios). Aunque solo lo hemos encontrado en un paciente, se podría explicar por el hecho que el test administra una sobrecarga elevada de glucosa, puntual, a la que estos pacientes con patología crónica, su páncreas no puede responder adecuadamente a tal cantidad de glucosa presentando una tolerancia alterada, en cambio la monitorización continua de glucosa, realizada bajo sus condiciones de dieta y ejercicio habituales mostró valores normales durante los 6 días de monitorización.

También se debe remarcar la diferencia que hay entre los dos pacientes que obtuvieron un resultado diabético en el TTOG. Así como un paciente presentaba un perfil igualmente muy alterado en la monitorización continua con valores >200mg/dL en un 12% del tiempo de monitorización (paciente clasificado en el Grupo 4), el otro no presentó ningún valor >200mg/dL durante los 6 días de monitorización (Grupo 2).

Igualmente, en nuestro estudio se ha observado la diversidad en cuanto al tiempo de monitorización durante el cual los valores de glucosa eran anormales (del 1 al 31% para valores de glucosa entre 140 y 200mg/dL y del 0 al 12% para valores de glucosa >200mg/dl). Estos resultados concuerdan con otros estudios <sup>(60,70,71,72)</sup>, confirmando que la DRFQ es un evento tardío, precedido por un amplio espectro de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, la significancia / repercusión clínica de estos picos de glucosa detectados, así como el momento más adecuado para el inicio del tratamiento con insulina están todavía por establecer.

Al comparar los resultados del TTOG con los de la MCG, los resultados del estudio revelan picos patológicos de glucosa en el perfil de la monitorización continua, no sólo en los pacientes con un test de tolerancia oral a la glucosa alterado, sino también en aquellos con un test normal: hemos observado picos de glucosa superior o igual a 200mg/dL en un 21% de los pacientes con fibrosis quística con un TTOG normal, de los cuales un 66% presentaban  $\geq 2$  picos en días diferentes.

Sin embargo, deberíamos tener en cuenta, que la monitorización continua de glucosa y el test de tolerancia oral, no miden lo mismo (valoración puntual de la glucosa en el hospital, versus evaluación continua, en casa bajo las condiciones y circunstancias habituales del paciente). Ésta puede ser una de las razones por las que la correlación entre los test no es óptima.



## 6.2. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN FUNCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA MCG

### 6.2.a. Análisis de curva ROC

Nuestro trabajo propone una clasificación del metabolismo hidrocarbonado según el perfil obtenido en la monitorización continua de glucosa.

Dado que no hay criterios para establecer si un perfil en la MCG se considera normal, alterado o DFRQ, se han propuesto varios criterios (puntos de corte establecidos de acuerdo a la bibliografía revisada <sup>(39,59,60,70)</sup>, combinándose entre sí, y se ha determinado mediante curva ROC cual era la combinación de criterios que ofrecía una mayor sensibilidad y especificidad para clasificar dichos pacientes en los 3 grupos (metabolismo hidrocarbonado normal, alterado o diabético), y así poderlos comparar con los grupos obtenidos según su resultado del TTOG. Nuestros resultados muestran que:

- un paciente con FQ podría ser clasificado como normal mediante la MCG si presenta valores de glucosa en ayunas  $< 100\text{mg/dl}$  o entre 100 y  $126\text{mg/dl}$  en menos del 30% de las determinaciones durante los 7 días de monitorización Y además presenta valores de glucosa postprandial  $< 140\text{mg/dl}$  o entre 140 y  $199\text{mg/dl}$  en menos del 4,5% del tiempo de monitorización.
- Un paciente con FQ podría ser clasificado como AGT mediante la MCG si presenta valores de glucosa en ayunas entre 100 y  $126\text{mg/dL}$  en  $\geq 30\%$  de las determinaciones durante los 7 días de monitorización Y/O valores postprandiales de glucosa entre 140 y  $199\text{mg/dl}$  durante igual o

más de un 4,5% del tiempo de monitorización Y/O si presenta un solo pico de glucosa por encima de 200mg/dl durante la monitorización.

- Un paciente FQ se podría clasificar como DRFQ mediante la MCG si presenta valores en ayunas superiores a 126mg/dl Y/O dos o más picos de glucosa  $\geq$  200mg/dL.

Mencionar, que en los pacientes con FQ, 140 mg/dL es el valor de glucosa a partir del cual es probable que se produzca una pérdida de peso <sup>(59)</sup> y es el umbral para la detección de glucosa en la vía aérea<sup>(41)</sup>. La presencia de glucosa en las secreciones de la vía aérea se ha asociado con una mayor frecuencia de colonización por patógenos bacterianos <sup>(43)</sup>.

Sin embargo, aunque en nuestra clasificación tenemos en cuenta los valores de glucosa en ayunas, al igual que en el estudio de Martín Frías <sup>(74)</sup> , recientemente en un estudio, Frohnert <sup>(73)</sup> describe que los valores de glucosa en ayunas alterados (100-126mg/dl) no se asocian a un empeoramiento de la función pulmonar y/o del estado nutricional, ni con la progresión de una verdadera hiperglucemia en ayunas.

Aunque dichos criterios puedan ser arbitrarios y a partir de ellos sea difícil establecer qué pacientes podrían ser beneficiados de un tratamiento con insulina, nuestro estudio, aporta un incremento del conocimiento en esta área, permitiendo nuevos y futuros estudios para garantizar el mejor manejo posible en estos pacientes.

### 6.2.b. Evaluación de la clasificación de la MCG según la evolución de la función pulmonar y estado nutricional durante el año previo.

En este trabajo se han valorado cambios en el estado nutricional y/o en la función pulmonar durante el año previo a la realización de los test (valorado mediante el  $\Delta$ DS de IMC y  $\Delta\%$  VEF1 respectivamente = actual menos un año anterior).

#### Correlaciones y regresiones

---

Se ha querido evaluar, si la MCG predecía mejor la variación del estado nutricional y/o de la función pulmonar respecto al TTOG. Para ello, en la monitorización continua de glucosa se ha valorado el % del tiempo de monitorización con glucosa  $\geq 140$ mg/dL y la cifra de glucosa máxima durante la monitorización. También se ha valorado la cifra de glucosa máxima durante la realización del TTOG. Estos 3 parámetros se han correlacionado con la variación de IMC y VEF1 durante el año previo (Figura 11 y Tabla 12).

Para poder interpretar los datos de la Tabla 12, hay que tener en cuenta que el coeficiente beta nos compara las variables y nos dice cual es la magnitud de asociación. El signo (+ o -) nos dice hacia donde va la dirección de la asociación. En nuestro caso, nos interesa que haya una menor pérdida de IMC y/o VEF1: a más negativo, mejor. Por lo tanto, de la Tabla 12 se extrae que en la alteración del metabolismo hidrocarbonado (ATG + DRFQ), la monitorización continua de glucosa, predice mejor la variación del IMC que el TTOG

(sombreado color naranja). En cambio, el TTOG predice mejor el cambio de VEF1 que la MCG (sombreado verde). Sin embargo, la p-value nos indica que no es estadísticamente significativo (tamaño muestral?).

De los parámetros valorados en la monitorización continua de glucosa, parece que el % del tiempo de monitorización con glucosa  $\geq 140$ mg/dL es el que mejor predice la variación en el estado nutricional (beta -0.28 en  $\Delta$ DS IMC vs beta -0.11 en  $\Delta\%$ VEF1, sombreado amarillo). La glucemia máxima durante el TTOG es la que mejor predice la variación en la función pulmonar (beta -0.04 en  $\Delta$ DS IMC vs beta -0.14 en  $\Delta\%$ VEF1). Sin embargo, se observa poca linealidad, probablemente con una serie más grande, la linealidad hubiera sido mayor).

No se ha realizado una regresión lineal, dado que ninguna de las variables sigue una distribución normal, y la “n” es pequeña, por lo tanto no hay ninguna transformación que la haga lineal.

#### Variación de los parámetros clínicos en función del resultado en la MCG

---

De los perfiles obtenidos en la monitorización continua de glucosa, se han clasificado los pacientes en función de su resultado en la MCG: normal (NTG) vs alterada (ATG + DRFQ), y se ha comparado la variación del IMC ( $\Delta$ DE de IMC) en estos pacientes durante el año previo. Las Tabla 13 y Figura 12, muestran como los pacientes con alteración en el metabolismo hidrogenado en la MCG (AGT + DRFQ), ya habían empezado a perder peso durante el año

previo (alteraciones clínicas detectadas precozmente mediante la MCG). A mencionar la paciente numero 12, que aunque presenta un perfil alterado en la monitorización continua de glucosa su IMC incrementó +0,8 DE durante este año, aunque partiendo de un IMC muy bajo en la primera determinación (valor muy extemo que ha contruibuido a que no fuera estadísticamente significativo).

Igualmente se ha comparado la variación del VEF1 ( $\Delta\%$ VEF1) en estos pacientes. Las Tabla 14 y Figura 13, muestran como en los pacientes con alteración en el metabolismo hidrocarbonado en la MCG (AGT + DRFQ), su función pulmonar ya había empezado a empeorar durante el año previo (alteraciones clínicas detectadas precozmente mediante la MCG).

Tambien se ha querido evaluar el cambio en el estado nutricional y/o función pulmonar durante el año previo en función del resultado obtenido en la MCG, pero solo en los pacientes con un resultado normal en el TTOG (n=14), para determinar si las diferencias en los parámetros clínicos detectadas mediante MCG habían pasado desapercibidas en el TTOG. Si hemos observado como los pacientes con un perfil alterado en la MCG (AGT+DRFQ) habían perdido más peso que los que tenían un perfil de glucosa normal en la MCG (Tabla 15, Figura 16). No hemos podido demostrar la asociación con un empeoramiento de la función pulmonar (Tabla 16, Figura 17).





## Valoración de la Sensibilidad y Especificidad de la MCG

---

Una vez propuesta la clasificación del metabolismo hidrocarbonado para el diagnóstico de alteraciones en el perfil de glucosa en los pacientes FQ (clasificación obtenida mediante curva ROC, Figura 10 y Tabla 7) hemos querido evaluar la Sensibilidad y la Especificidad de esta clasificación en la MCG para detectar alteraciones clínicas: Se ha observado que los pacientes clasificados como AGT mediante la MCG presentaban anomalías clínicas durante el año previo, siendo más significativos los cambios en el estado nutricional: ROC AUC 0.75 en pacientes con pérdida de IMC vs 0.66 en pacientes con incremento IMC y ROC AUC 0.66 en pacientes con empeoramiento de la VEF1 vs 0.62 en pacientes con igual o mejor VEF1 respecto al año anterior (Figuras 14 y 15).

El análisis de la curva ROC muestra que cuando el incremento de IMC y VEF1 son negativos, la monitorización continua de glucosa es supuestamente mejor, es decir, a mayor empeoramiento del estado nutricional y/o función pulmonar, más sensible y específico es el sensor.



### 6.3. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA MEDIANTE EL TTOG

Los pacientes con un resultado del TTOG normal y ATG, han obtenido una glucemia basal similar (mediana 76.5 con rango 75.2-80.2 en NGT vs mediana 76.5 con rango 72.2-87.5 en AGT), a diferencia de los pacientes clasificados como DRFQ en TTOG, cuya glucemia basal es mayor (glucemia mediana 100, con rango 97-103),  $p=0,31$ . (Tabla 17).

Las glucemias en los distintos tiempos, en los pacientes clasificados como ATG son significativamente superiores a los NGT y a su vez los DRFQ superiores a los ATG (con significación estadística  $p<0.05$ ), confirmando la validez del test (Figura 18).

Asimismo, los pacientes con FQ presentan un pico de glucemia retardado (60-90 minutos, más retrasado a medida que empeora su metabolismo hidrocarbonado), respecto a la población normal (*Datos de referencia segun: Dobson L., Sheldon C.D., Hattersley A.T. Conventional mesures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. Diabe Med 2004; 21: 691-6*), que lo realiza a los 30 minutos (Figura 18).

Estas alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes FQ se relacionan con alteraciones en la secreción de insulina. En concordancia con el pico retardado de glucemia, los pacientes FQ, presentan un pico de insulinemia

retardado, mas retardado a mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado (Figura 19). Se observa como los pacientes control (no FQ) presentan un pico de insulinemia a los 30 minutos, los pacientes FQ con un resultado normal y AGT en el TTOG lo presentant a los 60-90 minutos y los pacientes diabéticos por el TTOG lo presentan a los 120 minutos.

Se observa el defecto en la secreción de insulina en los pacientes FQ, respecto a la población de control. Esta secreción de insulina es menor a mayor alteración en el metabolismo hidrocarbonado, objservado también en otros estudios <sup>(30,34)</sup>.

En concordancia con otros estudios de sensibilidad a la insulina <sup>(32,33)</sup> este estudio muestra una sensibilidad a la insulina mayor en los pacientes con un resultado NGT en el TTOG, respecto a los pacientes con un metabolismo hidrocarbonado alterado (AGT+DRFQ) con una significación estadística de  $p=0.05$ . Sin embargo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en HOMA en función del resultado del TTOG.

Igualmente se ha valorado la sensibilidad a la insulina y HOMA según los resultados obtenidos en la MCG. Nuestro trabajo muestra una sensibilidad a la insulina mayor en los pacientes con un resultado NGT en la MCG, respecto a los pacientes con un metabolismo hidrocarbonado alterado (AGT+DRFQ) con una significación estadística de  $p=0.03$ . No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en HOMA en función del resultado de la MCG. Esta mayor sensibilidad a la insulina en los pacientes FQ con un perfil de glucosa normal confirma la validez de la monitorización continua de glucosa,

concluyendo un papel predominante de la disfunción de la célula beta pancreática (mayor a la insulino-resistencia) en la patogenia de la enfermedad..

En concordancia con nuestros resultados, Moran <sup>(34)</sup> demuestra mediante la realización del clamp euglucémico y la determinación del transportador hepático de glucosa (GLUT4), que los pacientes FQ con una tolerancia normal a la glucosa, mantienen unos valores de glucosa normales gracias a un aumento en la sensibilidad periférica a la insulina, sin un aumento en el GLUT4 (paradójico). A mayor producción de glucosa hepática, mayor utilización periférica de la glucosa por adaptación metabólica a las mayores necesidades de energía periférica, no siendo atribuible a cambios en GLUT4 ni a cambios en el glucógeno este incremento de la utilización de la glucosa.



Con todos estos resultados y discusiones expuestas anteriormente, para concluir, debemos mencionar la dificultad de una correcta valoración de la repercusión clínica que suponen estas alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado detectadas precozmente mediante la MCG. ¿Dichas alteraciones deben cambiar nuestra conducta a seguir ante estos pacientes? ¿Debemos insulinar a todos los pacientes con un perfil DRFQ por la MCG? ¿Debemos plantearnos otras opciones terapéuticas? El inicio del tratamiento precoz con insulina (riesgo de hipoglucemias si se insuliza antes de tiempo, se trata de pacientes con patología crónica sometidos a múltiples tratamientos) globalmente mejoraría la calidad de vida en dichos pacientes?

Nuestro trabajo aporta un incremento del conocimiento en el tema que se ha tratado, y estos datos permitirán un mejor manejo de los pacientes afectados de FQ, pero son varias las cuestiones, como las planteadas anteriormente que están todavía por establecer.





# 7

## CONCLUSIONES



CONCLUSIONES
--------------

1. La monitorización continua de glucosa es una herramienta útil para detectar las alteraciones del metabolismo hidrocarbonados en pacientes afectos de fibrosis quística.
2. La MCG permite el diagnóstico de anomalías sutiles y precoces no detectadas con el test de tolerancia oral a la glucosa en pacientes afectos de fibrosis quística.
3. La diabetes relacionada con la fibrosis quística es un evento tardío, precedido por un amplio espectro de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado.
4. El análisis individual de la monitorización continua de glucosa en los pacientes afectos de fibrosis quística siguiendo determinados criterios puede representar un primer paso para poder clasificar el metabolismo hidrocarbonado de dichos pacientes mediante la MCG.
5. La detección temprana de los valores de glucosa anormales permitiría optimizar el tratamiento de estos pacientes antes de que se establezca la DRFQ. Sin embargo, son necesarios más estudios prospectivos sobre la MCG para determinar la significancia / repercusión clínica de estos picos de glucosa detectados, así como el momento más adecuado para el inicio del tratamiento con insulina.

6. Los pacientes con FQ, presentan un pico de glucemia e insulinemia retardado respecto a la población normal, más retrasado a medida que empeora su metabolismo hidrocarbonado
  
7. En los pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado en el TTOG y/o en la MCG predomina la disfunción de la célula beta pancreática en la patogenia de su enfermedad.

# 8

## LIMITACIONES



LIMITACIONES
--------------

- Una limitación del estudio es el tamaño muestral. Como se ha expuesto en la discusión, son muchos los estudios que evalúan el metabolismo hidrocarbonado de los pacientes afectos de FQ mediante la monitorización continua de glucosa, con series similares a la nuestra (por la dificultad en la inclusión de dichos pacientes). Con un tamaño muestral superior las diferencias observadas podrían resultar estadísticamente significativas, permitiendo demostrar mejor la relación con las alteraciones clínicas.
- Otra limitación del estudio es que se trata de un estudio prospectivo pero transversal. Un estudio longitudinal permitiría determinar si las alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado observadas en la monitorización continua de glucosa se reproducen o son predictoras de la evolución de la enfermedad.





# 9

## ANEXOS



9.1 CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO SEGÚN LA MCG
---

Tabla 21. Criterios A

CRITERIOS A	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<4,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	< 126 mg/dl	140-199mg/dl ( $\geq$ 4,5% del tiempo) o $\geq$ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	$\geq$ 126 mg/dl	$\geq$ 200mg/dl ( $\geq$ 2 picos)

Tabla 22. Criterios B

CRITERIOS B	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<3,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	< 126 mg/dl	140-199mg/dl ( $\geq$ 3,5% del tiempo) o $\geq$ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	$\geq$ 126 mg/dl	$\geq$ 200mg/dl ( $\geq$ 2 picos)

Tabla 23. Criterios C

CRITERIOS C	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<5,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	< 126 mg/dl	140-199mg/dl (≥5,5% del tiempo) o ≥ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	≥ 126 mg/dl	≥200mg/dl ( ≥ 2 picos)

Tabla 24. Criterios K

CRITERIOS K	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl (<30% del tiempo)	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<4,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	≥30% del tiempo entre 100-126 mg/dl	140-199mg/dl (≥4,5% del tiempo) o ≥ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	≥ 126 mg/dl	≥200mg/dl ( ≥ 2 picos)

Tabla 25. Criterios L

CRITERIOS L	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl (<30% del tiempo)	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<3,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	≥30% del tiempo entre 100-126 mg/dl	140-199mg/dl (≥3,5% del tiempo) o ≥ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	≥ 126 mg/dl	≥200mg/dl ( ≥ 2 picos)

Tabla 26. Criterios M

CRITERIOS M	GLUCOSA EN AYUNAS	GLUCOSA POSTPRANDIAL
Tolerancia NORMAL a la glucosa (NTG)	< 100 mg/dl o 100-126 mg/dl (<30% del tiempo)	< 140 mg/dl o 140-199mg/dl (<5,5% del tiempo)
Anomalías en la tolerancia a la glucosa (ATG)	≥30% del tiempo entre 100-126 mg/dl	140-199mg/dl (≥5,5% del tiempo) o ≥ 200 mg/dl (1 solo pico)
Diabetes (DRFQ)	≥ 126 mg/dl	≥200mg/dl ( ≥ 2 picos)



9.2. TABLAS DE CONTINGENCIAS: Comparación de TTOG con cada una de las combinaciones de criterios para la MCG

Tabla 27. Tabla de contingencias según clasificación criterios A en la MCG

Sensor A				
TTOG	DRFQ	ATG	NTG	Total
DRFQ	2	0	0	2
ATG	3	10	1	14
NTG	2	7	5	14
Total	7	17	6	30

S = 85%

E = 36%

Tabla 28. Tabla de contingencias según clasificación criterios B en la MCG

Sensor B				
TTOG	DRFQ	ATG	NTG	Total
DRFQ	2	0	0	2
ATG	3	9	2	14
NTG	2	9	3	14
Total	7	18	5	30

S = 85%

E = 25%



Tabla 29. Tabla de contingencias según clasificación criterios C en la MCG

TTOG	Sensor C			Total
	DRFQ	ATG	NTG	
DRFQ	2	0	0	2
ATG	3	8	3	14
NTG	2	5	7	14
Total	7	13	10	30

S = 80%

E = 50%

Tabla 30. Tabla contingencias sensor K

TTOG	Sensor K			Total
	DRFQ	ATG	NTG	
DRFQ	2	0	0	2
ATG	3	10	1	14
NTG	2	7	5	14
Total	7	17	6	30

S = 95%

E = 36%

Tabla 31. Tabla de contingencias según clasificación criterios L en la MCG

TTOG	Sensor L			Total
	DRFQ	ATG	NTG	
DRFQ	2	0	0	2
ATG	3	10	1	14
NTG	2	9	3	14
Total	7	19	4	30

S = 95%

E = 25%

Tabla 32. Tabla de contingencias según clasificación criterios M en la MCG

TTOG	Sensor M			Total
	DRFQ	ATG	NTG	
DRFQ	2	0	0	2
ATG	3	10	1	14
NTG	2	7	5	14
Total	7	17	6	30

S = 95%

E = 36%



# INDICE DE TABLAS



ÍNDICE TABLAS
---------------

<b>Tabla 1.</b> Clasificación metabolismo hidrocarbonado en pacientes con fibrosis quística según ADA e ISPAD.....	37
<b>Tabla 2.</b> Descripción de la muestra .....	77
<b>Tabla 3.</b> Perfil de la monitorización continua de glucosa en función del resultado en el TTOG .....	87
<b>Tabla 4.</b> Evaluación de la monitorización continua de glucosa en pacientes con una tolerancia normal a la glucosa en el TTOG .....	89
<b>Tabla 5.</b> Evaluación de la monitorización continua de glucosa en pacientes con una tolerancia alterada a la glucosa en el TTOG .....	90
<b>Tabla 6.</b> Evaluación de la monitorización continúa de glucosa en pacientes diabéticos en el TTOG .....	91
<b>Tabla 7.</b> Criterios K .....	95

<b>Tabla 8.</b> Tabla de contingencias para pacientes con empeoramiento del estado nutricional ( $\Delta$ DE IMC <0).....	98
<b>Tabla 9.</b> Tabla de contingencias para pacientes sin empeoramiento del estado nutricional ( $\Delta$ DE IMC $\geq$ 0) .....	98
<b>Tabla 10.</b> Tabla de contingencias para pacientes con empeoramiento de la función pulmonar ( $\Delta$ % VEF1 < 0).....	99
<b>Tabla 11.</b> Tabla de contingencias para pacientes sin empeoramiento de la función pulmonar ( $\Delta$ % VEF1 $\geq$ 0).....	100
<b>Tabla 12.</b> Tabla de regresiones .....	103
<b>Tabla 13.</b> Variación de IMC en función del resultado en la MCG.....	105
<b>Tabla 14.</b> Variación de VEF1 en función del resultado en la MCG.....	107
<b>Tabla 15.</b> Variación de IMC según resultado en la MCG en los pacientes con un TTOG normal.....	111

<b>Tabla 16.</b> Variación de VEF1 según su resultado en la MCG en los pacientes con un TTOG normal .....	113
<b>Tabla 17.</b> Glucemia (mg/dL) en los distintos tiempos segun las categorías del TTOG. Mediana (RIQ).....	115
<b>Tabla 18.</b> Insulinemia (mUI/mL) en los distintos tiempos segun las categorías del TTOG. Mediana (RIQ).....	117
<b>Tabla 19.</b> Indice insulínogénico y HOMA según su resultado obtenido en el TTOG. Mediana (RIQ).....	119
<b>Tabla 20.</b> Indice insulínogénico y HOMA según el resultado obtenido en la MCG. Mediana (RIQ).....	121
<b>Tabla 21.</b> Criterios A .....	157
<b>Tabla 22.</b> Criterios B .....	157
<b>Tabla 23.</b> Criterios C .....	158
<b>Tabla 24.</b> Criterios K .....	158



Tabla 25. Criterios L.....	159
Tabla 26. Criterios M.....	159
Tabla 27. Tabla de contingencias según clasificación criterios A en la MCG .	161
Tabla 28. Tabla de contingencias según clasificación criterios B en la MCG .	161
Tabla 29. Tabla de contingencias según clasificación criterios C en la MCG .	162
Tabla 30. Tabla de contingencias según clasificación criterios K en la MCG	162
Tabla 31. Tabla de contingencias según clasificación criterios L en la MCG .	163
Tabla 32. Tabla de contingencias según clasificación criterios M en la MCG	163

# INDICE DE FIGURAS



## INDICE FIGURAS / GRÁFICOS

Figura 1. Supervivencia de los pacientes con FQ. 1940-1978.....	19
Figura 2. Representación esquemática del gen CFTR.....	23
Figura 3. Representación gráfica mutaciones $\Delta F508$ en homocigosis, en heterocigosis o mutación en CIS <sup>(4)</sup> .....	25
Figura 4. Representación gráfica de la proteína CFTR <sup>(4)</sup> .....	26
Figura 5. Tipos de mutación en el gen CFTR,.....	27
Figura 6. Representación gráfica de los valores de glucosa basal vs postprandial en la MCG.....	68
Figura 7. Resultados TTOG.....	81
Figura 8. Representación gráfica de la distribución de pacientes en función del resultado en el TTOG y su clasificación en los 4 grupos.....	85

<b>Figura 9.</b> Comparación del TTOG y la MCG en un paciente con una tolerancia normal a la glucosa. ....	88
<b>Figura 10.</b> Curva ROC .....	94
<b>Figura 11.</b> Correlaciones.....	102
<b>Figura 12.</b> Variación del IMC durante el año previo, en función del resultado obtenido en la MCG.....	106
<b>Figura 13.</b> Variación del VEF1 durante el año previo, en función del resultado obtenido en la MCG.....	107
<b>Figura 14.</b> Curva ROC en función de la variación en el estado nutricional.....	109
<b>Figura 15.</b> Curva ROC en función de la variación en la función pulmonar. ....	110
<b>Figura 16.</b> Variación de IMC durante el año previo, en función del resultado obtenido en la MCG en los pacientes con un TTOG normal.....	112
<b>Figura 17.</b> Variación de VEF1 durante el año previo, en función del resultado obtenido en CGM en los pacientes con un TTOG normal.....	114

**Figura 18.** Valores glucemia (mg/dL) en función del resultado en el TTOG en los distintos tiempos comparado con una población sana control, Dobson <sup>(52)</sup>..... 116

**Figura 19.** Valores de insulinemia en función del resultado en el TTOG en los distintos tiempos comparado con una población sana control, Elder <sup>(30)</sup>..... 118

**Figura 20.** Índice insulinogénico y HOMA en función del resultado obtenido en el TTOG..... 120

**Figura 21.** Índice insulinogénico y HOMA en función del resultado obtenido en la MCG ..... 122



# 10

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gussinyé M, Potau N, Tormo R, Carrascosa A. Diabetes secundarias a alteraciones pancreáticas. Ann Esp Ped 1999; Supl 2; 27-34
2. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek MJr et al. Comparasion of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. J. Pediatr 1998; 132:255
3. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. Anales de Pediatría 2009; 71 (6) :481-2.
4. Fanen P, Hasnain A . La fibrosis quística y el gen CFTR. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. September 2001.
5. Programa de detecció precoç neonatal. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, 1982-2010.
6. Brennan Al., Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. J. Cyst Fibros 2004 ; 3: 209-222.

7. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, Levesque R, Chiasson JL, Rabasa-Lhoret R. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis, *Diabetes Metab* 2005 ; 31: 221-223
  
8. Moran A, Dunitz J, Nathan B, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626.
  
9. Davis, P.B., Drumm, M., Konstan M.W., Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1229.
  
10. Bethesda, M.D., Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, 2015. Annual Data Report.
  
11. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. In *ISPAD clinical practice consensus guidelines compendium 2014*. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 65–76.
  
12. Barrio Castellanos R. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Pediatr* 2004; 60 (Supl 2) 61-6

13. Barrio Castellanos R. Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *European Journal of Endocrinology* (2015) 172, R131-R141.
  
14. Scheuing N., Holl R.W., Dockter G. et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One* 2013; 8: e81545.
  
15. Rana M., Munns C.F., Selvadurai H.C. et al. Increased detectin of cystic-fibrosis-related diabetes in Australia. *Arch Dis Child* 2011; 96:823.
  
16. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual Data Report, 2003. <http://www.cff.org/livingwithcf/qualityimprovement/patientregistryreport/>.
  
17. Kern A.S., Prestidge A.L. Improving screening for cystic-fibrosis-related diabetes et a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics* 2013; 132:e512
  
18. Marshall B.C., Butler S.M., Stoddard M. et al. Epidemiology of cystic-fibrosis-related diabetes. *J. Pediatr* 2005; 146:681-7.

19. Milla C.E., Warwick W.J., 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.
20. Welsh, M.J., Tsui, L.-C., Boat, T., Beaudet, A.L. Cystic fibrosis. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., et al (Eds) McGrawHill, New York, 1995, p 3801.
21. Koivula, F.N.M., McClenaghan, N.H., Harper, A.G.S., et al. Islet-intrinsic effects of CFTR mutation. *Diabetologia* (2016) 59: 1350. Doi:10.1007/s00125-016-3936-1.
22. Blackman S.M., Hsu S., Lori L., Vanscoy L.L., Collaco J.M., Ritter S.E., Naughton K., Cutting G.R. Genetic Modifiers Play a Substantial Role in Diabetes Complicating Cystic Fibrosis. *J. Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1302-1309.
23. Tenorio Furgeri D., de Lima Marson F.A., Ribeiro A.F., Bertuzzo C.S. Association between the IVS4G > T mutation in the TCF7L2 gene and susceptibility to diabetes in cystic fibrosis patients. *BMC Research Notes* 2012, 5:561

24. Blackman S.M. Hsu S., Ritter S.E., Naughton K., Wright F.A., Drumm M.L. et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia* 2009 52: 1858-65.
25. Kelly A., Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis. Review.* Feb 2013.
26. Meacham L.R., Caplan D.B., Mc Kean L.P., Buchanan C.N., Parks J.S., Culler F.L. Preservation of somatostatin secretion in cystic fibrosis patients with diabetes. *Arch Dis Child* 1993; 68: 123-5
27. Brown R.J., Yanovski JA. Estimation of insulin sensitivity in children: methods, measures and controversies. *Pediatric Diabetes* 2014;15:151-61.
28. Girbés Borrás, J. Métodos para la determinación de la sensibilidad a la insulina basados en la sobrecarga oral a la glucosa. *Avances en diabetología.* 2008; 24 (4): 296-304.
29. Mari, A., Pacini, G., Murphy, E., Ludvik, B., Nolan, J.J. A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucosa tolerance test. *Diabetes Care* 2014 Jul; 37(7): 2063

30. Elder, D.A., Wooldridge, J.L., Dolan, L.M., D'Alessio D.A., Glucose Tolerance, Insulin Secretion, and Insulin Sensitivity in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and No Prior History of Diabetes. *The Journal of Pediatrics* Dec 2007. Vol 151 (6): 653-58.
31. Battezzati, A., Mari, A., Alicandro, G., Claut, L., Battezzati, P.M. et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *European Journal of Endocrinology* 165: 69-76.
32. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, Hadjiliadis D, Kubrak C, Nora K, Rosenfeld N. et al. Reduced  $\beta$ -Cell Secretory Capacity in Pancreatic Insufficient, but Not Pancreatic Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. 2016 Aug 5
33. 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. *European Journal of endocrinology* (2005) 152: 241-47.
34. Moran A., Pyzdrowski K.L., Weinreb J, Kahn B.B., Smith S.A., Adams K.S. et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43: 1020-26.

35. Hardin D.S., LeBlanc A., Lukenbaugh S., Seilheimer D.K. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J. Pediatrics* 1997; 130 : 948-56.
36. Boudreau, V., Corati, A., Hammana, I., Ziai, S., Desjardins, K., Berthiaume, Y., et al. Variation of glucose tolerance in adult patients with CF. What is the potential contribution on insulin sensitivity? *J Cyst Fibros* 2016 Nov, 15 (6): 839-45.
37. 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: 221-226
38. Moran A., Becker D., Casella S.J., Gottlieb P.A., Kirman M.S., Marshall B.C. et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. A technical review. *Diabetes Care* 2010; 33: 2677-2683.
39. Leclerq A., Gauthier B., Rosner V., Weiss L., Moreau F., Constantinescu A.A. et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J. Cyst Fibros.* 2014 (Jul);13(4): 478-484.



40. Brodsky J., Dougherty S., Makani R., Rubenstein R., Kelly A. Elevation of 1-hour-plasma glucose during Oral Glucose Tolerance Testing is associated with worse Pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*, Vol 34. Feb 2011
41. Brennan A.L., Gyi K.M., Wood D.M., Johnson J., Holliman R., Baines D.L. et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007;6:101–109.
42. Hameed S, Jaffé A, Verge CF. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Aug; 27(4): 525–533.
43. Wood D.M., Brennan A.L., Philips B.J., Baker E.H. Effect of hyperglycaemia on glucose concentration of human nasal secretions. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106: 527–533.
44. Gelfand I.M., Eugster E.A., Haddad N.G. Infancy-Onset Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2593-4
45. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Standards of Medical Care in Diabetes 2016*. *Diabetes Care* 2016; 39(Suppl. 1):S13–S22.

46. Nathan B.M., Laguna T., Moran A.. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 335-341
47. Dobson L., Hattersley A.T., Tiley S. et al. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 430-431
48. Bizarri C., Lucidi V., Ciampalini P. et al. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J. Endocrinol Invest* 2006; 29: RCI-4.
49. Moran A., Pelow P., Grover P., Zorn M., Slovis B., Pilewski J. Et al. Insulin Therapy to Improve BMI in Cystic-Fibrosis-Related Diabetes without Fasting Hyperglycemia. *Diabetes Care*, Vol 32, Num 10, Oct 2009.
50. Barrio R., Cos A., Garcia E., Gussinyé M., Merino J.F., Muñoz M.T. Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 573-579.
51. Walshaw M. Routine OGTT screening for CFRD - no thanks. *J.R. Soc. Med.* 2009; 102 (Supl 1) 40-44.

52. Dobson L., Sheldon C.D., Hattersley A.T. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabe Med* 2004; 21: 691-6.
53. Lang S., Thorsteinsson B., Nerup J., Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655-9.
54. Sterescu A.E., Jackson R., Dupuis A., Hanna A., Tullis E., Pencharz P.B. Glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis: ten year prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2006; (Suppl 29): S510
55. Battezzati A., Mari A., Costantini D., Zazzeron L., Russo M., Colombo C. Contribution of defects in insulin sensitivity and beta-cell function to the changes over time in the glucose tolerance of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2006; (Suppl 29): S511
56. Scheuing N, W.Holl R, Dockter G, et al. High Variability in Oral Glucose Tolerance among 1,128 Patients with Cystic Fibrosis: A Multicenter Screening Study. *PIOs One* 2014. Nov 13-9 (11)

57. O'Riordan Stephen M.P., Hindmarsh P., Hill N.R., Matthews D.R. et al. Validation of Continuous Glucose monitoring in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 2009; 32: 6: 1020-22.
58. Dobson L., Sheldon C.D., Hattersley A.T. Validation of Intestinal Fluid Continuous Glucose Monitoring in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* 2003; 26: 6:1940-41.
59. Hameed S., Morton J.R., Jaffé A., Field P.I., Belessis Y., Yoong T. et al. Early Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis are Preceded by Poor Weight Gain. *Diabetes Care* 2010; 33: 221-226.
60. Schiaffini R., Brufani C., Russo B., Fintini D., Migliaccio A., Pecorelli L. Et al. Abnormal glucose tolerance in children with cystic fibrosis: the predictive role of continuous glucose monitoring system. *European Journal of Endocrinology* (2010) 162 705-710.
61. Ballmann,M., Hubert,D., Assael BM, Kronfeld,K., Honer,M., Holl RW., CFRD Study group. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr.* 2014; 14: 70.

62. Wilschanski M, Braegger CP, Colombo C, et al. Highlights of the ESPEN-ESPGHAN-ECFS Guidelines on Nutrition Care for Infants and Children With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63:671.
63. Gavin, J., Ellis,J., Dewar A.L., Rolles, C.J., Connett,G.J. Dietary fibre and the occurrence of gut symptoms in cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 1997 Jan ; 76 : 35-37.
64. Borowitz,D., Baker,RD., Satallings,V., Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (3):246.
65. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW. Grover T, Walk D, Milla C, Moran A. Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care*, Vol 30 Num 5, May 2007
66. Zebrak, J., Skuza, B., Pogorzelski, A. et al. Partial CFTR genotyping and characterisation of cystic fibrosis patients with myocardial fibrosis and necrosis. *Clin Genet* 2000; 57: 56.

67. Onady, G.M., Farinet, C.L., An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 9.
68. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E. et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-569
69. Zapletal A, Samanek M, Paul T. Lung function in children and adolescents: methods, reference values *Progress in respiratory research* 1987;22:114–218
70. Franzese A, Valerio G, Buono P, Spagnuolo MI, Sepe A, Mozzarella E, De Simone I, Raia V. Continuous Glucose Monitoring System in the screening of early glucose derangements in Children and Adolescents with CF. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*; 21: 109-116 (2008)
71. Moreau F, Weiller A, Rosner V., Weiss L et al. Continuous glucose monitoring in Cystic Fibrosis Patients According to the glucose tolerance.. *Horm Metab Res* 2008; 40: 502-506.

72. Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Sweezey N, Daneman D. Continuous Glucose Monitoring in Adolescents with Cystic Fibrosis. *The journal of Pediatrics*. Set 2005.
73. Frohnert, B.I., Larson, K., Moran, A., Nathan, B.M., Laguna, T., Holme, B. et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2010. Dec; 33 (12): 2660-64.
74. Martín-Friás M, Lamas Ferreiro A, Colino Alcol E, Álvarez Gómez MA, Yelmo Valverde R, Barrio Castellanos R. Monitorización continua de glucosa para cribado de alteraciones hidrocarbonadas en fibrosis quística. *Anales de Pediatría* Feb 2009;70 (2): 120-125.
75. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016; 15:251.
76. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2016; 15:258.

77. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2000;23:126.
78. New Medical Device Approvals-Minimed Continuous Glucose Monitoring System-IPro P980022/S047. Carelink S124.
79. Rebrin K, Steil GM, Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements? *Diabetes Technol Ther.*2000;2(3):461-72
80. McGahan L. Continuous glucose monitoring in the management of diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol.* 2002; (32):1-4.
81. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes.* 2003;52(11):2790-4.
82. Voskanyan G, Barry Keenan D, Mastrotaro JJ, Steil GM. Putative delays in interstitial fluid (ISF) glucose kinetics can be attributed to the glucose sensing systems used to measure them rather than the delay in ISF glucose itself. *J. Diabetes Sci Technol.* 2007 Sep;1(5):639-44



83. Keenan DB, Mastrototaro JJ, Voskanyan G, Steil GM. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: a review of current technology. *J. Diabetes Sci Technol.* 2009 Sep 1;3(5):1207-14.
84. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care* 2005; 28:2141.
85. Moran A, Brunzell C, Katz M, Marshall BC, Onady G, Robinson K A, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 12: 2697-2708.
86. Garagorri JM, Rodriguez G, Ros L, Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J. Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Jan;14(1):53-60
87. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, Francis J, Carr SB, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1223–5.

88. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, et al. Does  $\beta$ -Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care* 2016; 39:1338.
89. Hunt WR, Zughailer SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306:L43.
90. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30:27.
91. Terliesner N, Vogel M, Steighardt A, et al. Cystic-fibrosis related-diabetes (CFRD) is preceded by and associated with growth failure and deteriorating lung function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017.
92. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2008; 152:540-5.

93. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83:849.
94. Mohan K, Israel KL, Miller H, et al. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration* 2008; 76:181-6.
95. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001; 90:515.
96. Martín-Frías M, Lamas Ferreiro A, Enes Romero P, Cano Gutierrez B, Barrio Castellanos R. Alteraciones hidrocarbonadas en pacientes impúberes con fibrosis quística. *Anales Pediatría Nov* 2012; 77:339-43.
97. Prado Carro A, Suarez Ortega, L, Cardona Hernandez R, Ramon Krauel M. Alteraciones hidrocarbonadas en pacientes pediaticos con fibrosis quística. *Revista de endocrinologia pediátrica*. Junio 2014.
98. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C Understanding oral glucose tolerance: comparasion of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 1994; 11: 286-92.

99. 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.
100. Kern AS, Prestridge AL. Improving screening for cystic fibrosis-related diabetes at a pediatric cystic fibrosis program. *Pediatrics* 2013; 132:e512.
101. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes* 2010;11:487–92
102. Norona 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* 2014;15:309–12.
103. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD004730

104. Kuchlbauer V, Vogel M, Gausche R, Kapellen T, Rothe U, et al. High birth weights but not excessive weight gain prior to manifestation are related to earlier onset of diabetes in childhood: 'accelerator hypothesis' revisited. *Pediatr Diabetes* 2014;15:428–35.
105. Schmid K, Fink K, Holl RW, et al. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014; 13:80.
106. Konrad K, Kapellen T, Lilienthal E, et al. Does  $\beta$ -Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care* 2016; 39:1338.
107. Hunt WR, Zughair SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 306:L43.
108. Bilodeau C, Bardou O, Maillé É, et al. Deleterious impact of hyperglycemia on cystic fibrosis airway ion transport and epithelial repair. *J Cyst Fibros* 2016; 15:43.

109. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006; 29:2660.
110. Rosenecker J, Höfler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res* 2001; 6:345.
111. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:194.
112. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35:557.
113. Yi Y, Norris AW, Wang K, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:974.

114. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142:128.
115. Boudreau V, Reynaud Q, Dubois CL, Coriati A, Desjardins K, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: matching pathophysiology and addressing current challenges. *Can J Diabetes* 2016;40:466–70.
116. Coriati A, Ziai S, Azar M, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros* 2016;15:127–32
117. Boudreau V, Dubois CL, Desjardins K, Mailhot M, Tremblay F, Rabasa-Lhoret R. Sensitivity and specificity of cystic fibrosis-related diabetes screening methods: which test should be the reference method? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30(8): 885–887
118. Guo JH, Chen H, Ruan YC, Zhang XL, Zhang XH, et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet  $\beta$ -cells are modulated by CFTR. *Nat Commun* 2014;5:4420

119. Bourdy S, Rabilloud M, Touzet S, Roche S, Draï J, et al. 178 Glucose tolerance in cystic fibrosis patients over a 3-year period (DIAMUCO study). *J Cyst Fibros* 2015;14:S103.
120. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros* 2014;13:80–5.
121. Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. *Acta Diabetol* 2016;53:359–66.
122. Mohan K, Miller H, Dyce P, Grainger R, Hughes R, et al. Mechanisms of glucose intolerance in cystic fibrosis. *Diabet Med* 2009;26:582–8.
123. Hammana I, Potvin S, Tardif A, Berthiaume Y, Coderre L, et al. Validation of insulin secretion indices in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2009;8:378–8



124. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013;14:295–8
125. Ode KL. Glucose tolerance in infants and young children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2014;49: S216–456.
126. Fontés G, Ghislain J, Benterki I, Zarrouki B, Trudel D, et al. The  $\Delta F508$  mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is associated with progressive insulin resistance and decreased functional beta-cell mass in mice. *Diabetes* 2015;64:4112-22
127. Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, Rossi M, Volta C, et al. Insulin production and resistance in cystic fibrosis: effect of age, disease activity, and genotype. *J Endocrinol Invest* 2012; 35:246–53.
128. Franzese A, Mozzillo E, Fattorusso V, Raia V, Valerio G. Screening of glucose metabolism derangements in pediatric cystic fibrosis patients: how, when, why. *Acta Diabetol* 2015;52:633–8.

129. Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34:568–73.
130. Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, et al. Glucose >200 mg/dL during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Diabetes Res* 2016; 2016:1527932.
131. Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, 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.
132. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes* 2009; 10:162.
133. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2009; 8:174.

134. Rafii M, Chapman K, Stewart C, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:421.
135. 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
136. Franzese A, Spagnuolo MI, Sepe A, et al. Can glargine reduce the number of lung infections in patients with cystic fibrosis-related diabetes? *Diabetes Care* 2005; 28:2333.
137. Hameed S, Morton JR, Field PI, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Arch Dis Child* 2012; 97:464.
138. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013; 14:295.

139. Balzer BW, Graham CL, Craig ME, et al. Low glycaemic index dietary interventions in youth with cystic fibrosis: a systematic review and discussion of the clinical implications. *Nutrients* 2012; 4:286.
140. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108:832.
141. Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, et al. Spontaneous hypoglycemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2007; 156:369.
142. Costa M, Potvin S, Hammana I, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros* 2007;6:376–83
143. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:1706.

144. Belle-van Meerkerk G, de Valk HW, Stam-Slob MC, et al. Cystic Fibrosis-Related Diabetes with strict glycaemic control is not associated with frequent intravenous antibiotics use for pulmonary infections. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 116:230.
145. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:498.
146. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:569.
147. Ananthan A, Balasubramanian H, Rao S, Patole S. Probiotic supplementation in children with cystic fibrosis-a systematic review. *Eur J Pediatr* 2016; 175:1255.
148. Rowntree RK, Harris A. The phenotypic consequences of CFTR mutations. *Ann Hum Genet* 2003; 67:471.

149. 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.
150. Talmaciu I, Varlotta L, Mortensen J, Schidlow DV. Risk factors for emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2000 Jul;30(1):10-5.
151. Bizzarri C, Montemitro E, Pedicelli S, Ciccone S, Majo F, et al. Glucose tolerance affects pubertal growth and final height of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:144–9.
152. Hansen CR. *Stenotrophomonas maltophilia*: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen. *Curr Opin Pulm Med*. 2012 Nov;18(6):628-31.
153. Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J respire Crit Med*. 2011 Mar 1;183(5):635-40.

154. Peckham D. Routine screening for cystic fibrosis-related diabetes. J.R.Soc Med 2009 Jul 1; 102 (Suppl 1): 36-39
155. Ripa P, Roberston I, Cowley D, Harris M, Masters IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2002 Mar;56 (3): 383-9.
156. Blackman SM, Tangprincha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. Pediatr Clin North Am. 2016 Aug ; 63 (4) 699-708.
157. Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. Adolesc Med. 2002 Feb; 13 (1): 145-59.
158. Haesebaert J, Bourdy S, Perceval M, Chabloz C, Nove-Josserand R, Reix P et al. Screening and management of glucose metabolism disorders in cystic fibrosis patients. Practices survey in 4 French reference centers. Arch Pediatr. 2009 Nov; 16 (11): 1435-42.

159. Khammar A, Stremmer N, Dubus JC, Gross G, Sarles J, Reynaud R. Value of continuous glucose monitoring in screening for diabetes in cystic fibrosis. *Arch Pediatr*. 2009 Dec; 16 (12): 1540-46.
160. Piechowiak K, Trippenbach-Dulska H, Walicka-Serzysko K. The course of glucose intolerance in children with cystic fibrosis: a retrospective study-preliminary report. *Dev Period Med*. 2015 Jan-Mar; 19 (1): 80-91
161. Alves Cde A, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J. Bras Pneumol* 2007 Mar-Apr; 33(2):213-21.
162. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus- diagnostic and management challenges. *Curr. Diabetes Rev*. 2010 Jan; 6(1):9-16.
163. Lannig S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*. 2001 Sep;2 (3): 253-9.



164. Sterscu 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. *J,Pediatr* 2010 Apr;156(4): 613-17.
165. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1581-7
166. Cucinotta D, De LF, Scoglio R, et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999;88:389-93
167. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care* 2006;29:2660-3
168. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;112:373-7

169. Koch C, Rainisio M, Madessani U, 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
170. Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res* 2001;6:345–50
171. 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;151:684–7
172. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001;90:860–7
173. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:E1022–E1028

174. Hardin DS, Leblanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1998;101:433–7
175. Verma A, Claridge A, Havelock T, Biiesty J, McKenna D, Clough D. A re-audit of screening for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros* 2008; Suppl. 1:S154
176. Lannig S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66:612–16
177. Etherington C, Morton A, White H, Peckham D, Conway S. Screening for CFRD – 5 years using the OGTT in a Regional Adult Unit. 13th International Cystic Fibrosis Congress Stockholm, 2000
178. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:128–32.
179. Alder AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes Care* 2008;31:1789–94.

180. Baker RD, DuBois KD. Screening patients with cystic fibrosis for abnormalities in glucose metabolism. *Pediatr Pulmonol* 1999; Suppl. 19:304
  
181. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson M. Random blood glucose alone in the diagnosis of cystic fibrosis related diabetes. *Lancet* 1997;349:619.
  
182. White H, Pollard K, Etherington C, et al. Does an integrated clinical and nutritional approach prevent pre-diabetic decline?. *J Cyst Fibros* 2007;6:S52