



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN PEDIATRIA

**ESTADO NUTRICIONAL Y VITAMINICO Y SU
RELACION CON LA FUNCION PULMONAR EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA**

Autor: David González Jiménez

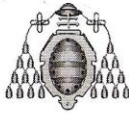


UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PROGRAMA DE DOCTORADO: AVANCES EN PEDIATRIA

**ESTADO NUTRICIONAL Y VITAMINICO Y SU
RELACION CON LA FUNCION PULMONAR EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA**

Autor: David González Jiménez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Estado nutricional y vitamínico y su relación con la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística.	Inglés: Nutritional and fat soluble vitamin status and their relationship with lung function in cystic fibrosis.
2.- Autor	
Nombre: David González Jiménez	
Programa de Doctorado: AVANCES EN PEDIATRIA	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE MEDICINA	

RESUMEN (en español)

<p>INTRODUCCIÓN</p> <p>Los déficits nutricionales y vitamínicos asociados a la fibrosis quística podrían condicionar alteraciones en su función pulmonar.</p> <p>OBJETIVOS</p> <p>Analizar la relación entre el estado nutricional y los niveles séricos de vitaminas liposolubles con la función pulmonar en una muestra de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística.</p> <p>MATERIAL Y METODOS</p> <p>Estudio multicéntrico descriptivo y transversal. Durante los años 2007-2010 se recogieron 121 pacientes con fibrosis quística entre 5 y 30 años de varios hospitales universitarios nacionales.</p> <p>Criterios de inclusión: edad mayor de 5 años, capacidad para la realización de una espirometría, ausencia de tos, fiebre, expectoración o hemoptisis y no recibir antibiótico en las 2 semanas previas a la realización de las visitas.</p> <p>Se realizó una visita de selección (V1) en la que se recogieron los siguientes datos: identificación, epidemiológicos, somatométricos, función pancreática, dosis de vitaminas, función pulmonar, determinaciones analíticas y la tensión arterial. Se analizó de forma retrospectiva la última revisión previa a la visita de selección (V0).</p> <p>RESULTADOS</p> <p>La edad media fue $14,29 \pm 4,38$ años. El 56% eran mujeres y el 44% varones. La mutación más frecuente fue DeltaF508 (87%). Dieciséis pacientes (14%) eran suficientes pancreáticos. En la visita de selección cien pacientes (84%) tenían un estado nutricional normal, 13 (11%) estaban desnutridos y 6 presentaban sobrepeso (5%).</p> <p>Los pacientes desnutridos tenían peor función pulmonar comparada con el resto en ambas visitas. Nuestros pacientes presentaban una correlación positiva estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal (IMC) y el volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS), la capacidad vital forzada (CV) y el mesoflujo (FEV₂₅₋₇₅).</p> <p>Los niveles de retinol sérico se correlacionaban positivamente con el VEMS (C.P. = 0,315 p = 0,002) y el FEV₂₅₋₇₅ (C.P. = 0,24 p = 0,021). Tras ajustar por edad, sexo e IMC la correlación con el VEMS se mantenía (B = 0,212 p = 0,028). No se encontró correlación entre los niveles séricos de vitamina D y E con los distintos parámetros de función pulmonar analizados.</p> <p>CONCLUSIONES</p> <p>Existe una correlación positiva entre los distintos datos antropométricos y la función pulmonar en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística.</p> <p>Los niveles de retinol sérico en pacientes con fibrosis quística y estabilidad clínica se correlacionan positivamente con el VEMS. Esta correlación es mayor en los suficientes pancreáticos y es independiente de la edad, el sexo y el estado nutricional.</p>
--



RESUMEN (en Inglés)

INTRODUCTION

Vitamin and nutritional deficiencies commonly associated with cystic fibrosis could induce alterations in lung function of these patients.

OBJECTIVES

Analyze relationship between nutritional status and fat soluble vitamins with lung function in pediatric and young adults cystic fibrosis patients.

MATERIALS AND METHODS

Descriptive cross-sectional multicenter study. During 2007-2010 were collected 121 patients with cystic fibrosis between 5 and 30 years in several Spanish University Hospitals.

Inclusion criteria: age over 5 years, ability to perform spirometry, absence of cough, fever or hemoptysis and not receiving antibiotic 2 weeks prior to visits.

We performed a screening visit (V1). During the visit were collected the following data: identification, epidemiological data, somatometric, pancreatic function, doses of vitamins, lung function, laboratory tests and blood pressure. We analyzed retrospectively last review prior to the screening visit (V0).

RESULTS

Mean age was 14.29 ± 4.38 years. 56% were female and 44% male. Most frequently mutation was DeltaF508 (87%). Sixteen patients (14%) were pancreatic sufficient. At the screening visit one hundred patients (84%) had normal nutritional status, 13 (11%) were malnourished and 6 were overweight (5%).

Malnourished patients had worse lung function in both visits. We observed a significant positive correlation between body mass index (BMI) and forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and forced inspiratory flow 25–75% (FEF 25-75%).

Serum retinol levels were positively correlated with FEV1 (CP = 0.315 p = 0.002) and FEF 25-75% (CP = 0.24 p = 0.021). After adjusting by age, sex and BMI, same associations remained: (B = 0.212 p = 0.028). There were no correlation between serum vitamin D and E levels with lung function.

CONCLUSIONS

There was a positive correlation between anthropometric data and lung function in pediatric and young adults cystic fibrosis patients.

Serum retinol levels in cystic fibrosis patients were correlated positively with FEV. This correlation was higher in pancreatic sufficient patients and was independent of other factors such as age, sex and nutritional status.

ÍNDICE

Páginas

AGRADECIMIENTOS.....	9
ABREVIATURAS.....	10
INTRODUCCIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	27
OBJETIVOS.....	28
MATERIAL Y MÉTODOS.....	29
RESULTADOS.....	34
DISCUSIÓN.....	72
CONCLUSIONES.....	93
ANEXOS.....	94
BIBLIOGRAFÍA.....	98

AGRADECIMIENTOS:

No puedo empezar a escribir las primeras líneas de agradecimiento de esta tesis doctoral sin nombrar a los principales artífices de la misma, el Prof. Dr. Carlos Bousoño García y el Dr. Juan José Díaz Martín. Sin su apoyo, su dirección y sobre todo su ilusión, que diariamente han sido capaces de contagiarme a pesar de las dificultades, este proyecto no saldría nunca a delante y no estaría leyendo estas líneas.

Agradecer la participación y colaboración de todas las personas que forman parte del grupo GEP con especial mención para el Prof. Dr. M. Francisco Rivas Crespo por su tesón y rigurosidad.

También al Prof. Dr. Fernando Santos Rodríguez por darme la posibilidad de iniciar mi andadura en el mundo de la investigación, a través de los programas de doctorado y el desarrollo de la suficiencia investigadora.

Me gustaría mencionar a Eduardo Ramos Polo y a Santiago Jiménez Treviño por haberme motivado a profundizar en el conocimiento de la gastroenterología infantil desde el inicio de mi vida profesional. Así como a todos mis compañeros durante mi periodo de formación, por compartir mis buenos y malos momentos.

Y por último, pero no menos importante, agradecer toda mi familia y por supuesto a Beatriz todo el cariño y paciencia que día a día me brindan.

A todos muchas gracias.

ABREVIATURAS:

Fibrosis quística (FQ)

Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)

Diabetes relacionada con la fibrosis quística (DRFQ)

Gasto energético basal (GEB)

Índice de masa corporal (IMC)

Peso ideal para la talla o índice de Warterlow (%IBW)

Insulino resistencia (IR)

Sobrecarga oral de glucosa (SOG)

Hemoglobina glicosilada (HBA1c)

Mutación DeltaF508 (DF)

Volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS)

Capacidad vital forzada (CV)

Flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEV₂₅₋₇₅)

Elastasa fecal (E-1)

Proteína C reactiva (PCR)

Area bajo la curva (ABC)

Recomendaciones dietéticas (RDAs)

Límite superior de ingesta tolerable (UL)

INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la población caucásica. Su incidencia se estima en 1 por cada 2000-4000 nacimientos dependiendo de la población. En España la incidencia se encuentra en torno a 1/3000 recién nacidos (1), cifras similares a otros países vecinos como Francia e Italia (Tabla I).

PAIS	INCIDENCIA
Noruega	1/6500
Suecia	1/4000
Dinamarca	1/4700
Finlandia	1/25000
Francia	1/4000
Bretaña (Francia)	1/2913
Italia (Verona)	1/2730
Suiza	1/2000
Holanda	1/3600
Irlanda	1/1461
Reino Unido	1/2500

Tabla I: Incidencia de Fibrosis Quística en los distintos países europeos (1).

Se transmite de forma autosómica recesiva y está causada por la mutación de un gen localizado en la región q21-31 del cromosoma 7 que codifica una proteína denominada regulador transmembranoso de la fibrosis quística (CFTR), localizado en diversos tipos de células(2), en las que desempeña funciones de canal iónico y reguladoras(3). La CFTR está compuesta por dos dominios transmembrana (TMD1 y TMD2), dos dominios de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2) y un dominio regulador que contiene múltiples lugares de fosforilación (Figura 1).

Cuando se altera esta proteína, se produce una modificación en la cantidad y composición de las secreciones corporales, afectando principalmente a órganos con tejido epitelial (aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y glándulas sudoríparas).

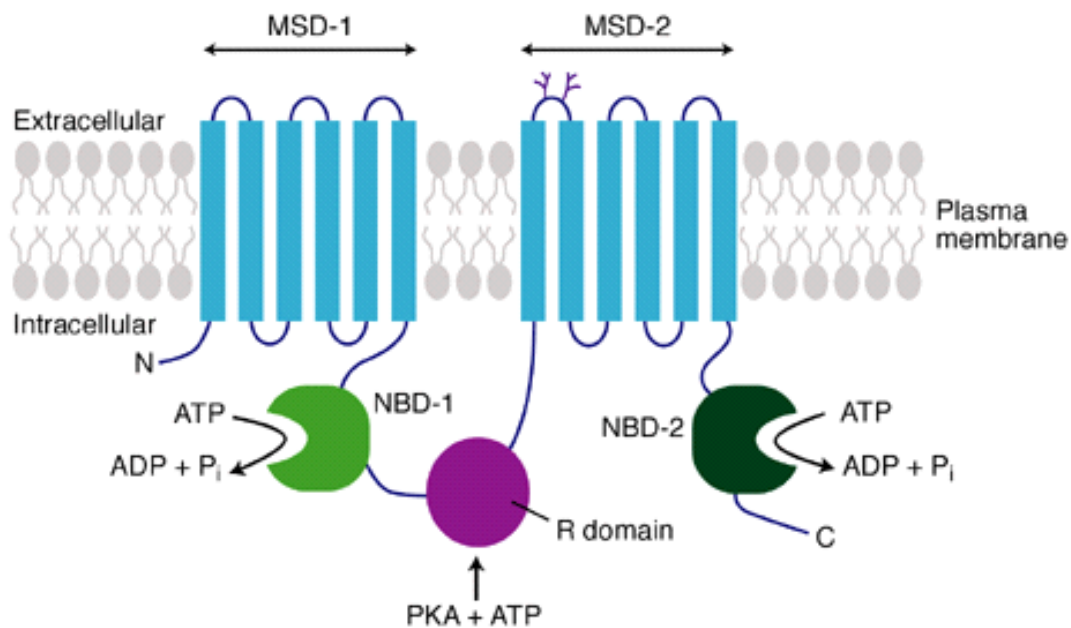


Fig. 1: Regulador Transmembranoso de la Fibrosis Quística.

La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 (F508del), que se observa en el 70% de los cromosomas. En España, la mutación F508del se encuentra en el 53% de los cromosomas de los pacientes con FQ, sin embargo se ha observado una frecuencia mucho mayor en el norte de la península (País Vasco, Asturias) donde alcanza el 70%(1,4).

Se han descrito cerca de 1000 mutaciones en el gen *CFTR*, algunas específicas de una población y otras identificadas en un único paciente. En España se han identificado un centenar de mutaciones, de las cuales sólo 12 presentan una frecuencia superior al 1% (5,6).

Podemos clasificar las mutaciones del gen de la FQ en diferentes grupos según la disfunción molecular de CFRT (Tabla 2).

CLASE	DISFUNCIÓN MOLECULAR CFRT	MUTACIONES
I	Defecto en la producción: bloquean o reducen su síntesis	G542X 711+1G->T 1609delCA R1162X 1717-8G->A W1282X 1782delA Q890X 1898+3A->G CFTRdele19 936delTA
II	Defecto en el procesado	F508del N1303K 1507del R1066C
III	Defecto en la regulación	D1270N G551D
IV	Defecto en la conductancia	L206W R334W R117H R347H D836Y P205S
V	Producción o procesado parcialmente defectuosos	2789+5G->A 1811+1,6kbA-> G 3849+10kbC->T 3272+26G->A

Leyenda: CFRT: gen regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística.

Tabla II: Tipos de mutaciones en pacientes con Fibrosis Quística en relación con la disfunción molecular de CFRT (6,7).

Los grupos I, II, III y VI incluyen mutaciones que, generalmente, se asocian con formas clínicas más graves. El grupo IV y V incluirían mutaciones moderadas con un efecto menor sobre la función CFTR y por ello asociadas con unas formas clínicas más leves (6).

Otros autores proponen una nueva clasificación en la que se incluye el grupo VI, donde existe una ausencia de la porción C-terminal de la proteína CFTR, haciéndola inestable (8).

La correlación entre genotipo y fenotipo está demostrada para algunos aspectos de esta entidad como la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) (9) y con menos fuerza, pero también evidente, para el grado de severidad de la enfermedad pulmonar (6). Kerem y colaboradores (10) tras revisar a 293 pacientes con FQ, objetivaron que el 99% de los homocigotos y el 72% de los heterocigotos para la mutación F508del tenían IPE, mientras que los pacientes con otras mutaciones solamente el 32% desarrollaron IPE. Las mutaciones G542X, R553X y W1282X, tanto con carácter homo como heterocigótico, equivalen a la F508del respecto a la IPE; en cambio, la R117H suele presentar una función pancreática casi normal, incluso cuando está en combinación con la F508del (R117H/F508del).

1 NUTRICION EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

1.1 Clasificación del estado nutricional.

Para la valoración del estado nutricional en pacientes con FQ se pueden utilizar medidas antropométricas como peso, talla, perímetros o las relaciones peso/talla ajustadas para la edad y sexo de la población de referencia. El consenso Europeo y Americano de FQ (11,12) recomiendan el uso del peso ideal para la talla o índice de Warterlow (%IBW) y del índice de masa corporal (IMC). Sin embargo uno de los mayores problemas del actual sistema de clasificación es que el %IBW <90 y el IMC <p10 (ambas definiciones de malnutrición) no son equivalentes entre si, por lo tanto los pacientes que según un consenso están desnutridos pueden no estarlo según el otro y viceversa. Esta circunstancia se debe a que el peso ideal definido por el %IBW es más bajo en los pacientes con fibrosis quística que en la población general (13). Son varios los estudios recientes que han demostrado que el %IBW subestima la desnutrición en pacientes de baja estatura (talla <P25) y se sobrestima la severidad de la desnutrición en pacientes de talla alta (Talla >P75) (14-16). Por ello en la actualidad se recomienda clasificar el estado nutricional mediante el %IBW en los menores de 2 años y en función de los percentiles del IMC para los niños entre 2-19 años para alcanzar como objetivo un IMC igual o superior al percentil 50 que se asociaría también a un menor grado de afectación pulmonar.

	Niños con FQ		Adultos con FQ
	Crecimiento lineal	Relación peso/talla	Relación peso/talla
CONSENSO AMERICANO			
Riesgo nutricional	No alcanzar talla diana	IMC P10-25	
Malnutrición	Talla <P5	%IBW <90% o IMC<P10 (2-20 años)	%IBW<90% o IMC<19 Kg/m ²
CONSENSO EUROPEO			
Malnutrición	Talla <P4	%IBW <90%	IMC <18.5 Kg/m ²

Leyenda: IMC= Índice de masa corporal; %IBW= Relación peso para la talla ideal.

Tabla III: Clasificación del estado nutricional en pacientes fibróticos según el consenso Europeo y Americano de FQ (11,12).

1.2 Etiopatogenia de la desnutrición en pacientes con FQ.

Son múltiples los factores que explican la desnutrición en los pacientes con Fibrosis Quística:

-Incremento de las pérdidas:

La IPE está presente en aproximadamente el 85 - 90% de los pacientes con FQ en poblaciones de raza blanca (10). No obstante, esta afectación puede descender hasta el 15% en los sujetos diagnosticados en la edad adulta por encima de los 16 años. El diagnóstico de IPE se basa en pruebas de laboratorio, siendo la determinación de elastasa fecal (E-1) una de las más utilizadas. Se debe realizar al diagnóstico y de manera periódica en los pacientes con FQ, incluso en aquellos que inicialmente estuvieran catalogados como suficientes pancreáticos dado que la IPE puede instaurarse a lo largo de los años por el daño pancreático progresivo (17). La IPE se suele manifestar con deposiciones de características esteatorreicas (hipocoloreadas, brillantes y aceitosas), pudiendo además aparecer deficiencias de vitaminas liposolubles y otras manifestaciones clínicas como prolapso rectal (18).

El déficit de enzimas pancreáticas (lipasa y tripsina) no es la única causa de la malabsorción en estos pacientes. El déficit de la excreción bicarbonato pancreático disminuye la capacidad de tamponamiento del ácido gástrico dentro del duodeno y reduce la eficacia de las enzimas pancreáticas y la precipitación de sales biliares.

La pérdida de superficie absorptiva asociada a la resección intestinal secundaria a un íleo meconial, también puede ser causa de desnutrición por exceso de pérdidas en los pacientes FQ.

La diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ) sobre todo si no está bien controlada puede incrementar las pérdidas calóricas debido a la glucosuria.

-Incremento de las necesidades:

El gasto energético basal (GEB) de los pacientes con FQ está aumentado (19,20). Diversos estudios experimentales y algunos clínicos, han sugerido que el genotipo influye directamente aumentando el GEB, siendo mayor en los pacientes homocigotos DF. También se ha descrito un GEB mayor en pacientes con fenotipo más grave (pacientes con IPE, desnutridos, con alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado y colonizados por *Pseudomonas*) y en las mujeres (19-21).

Por otro lado, los pacientes con afectación pulmonar moderada pueden experimentar aumentos muy discretos del GEB en reposo, mientras que durante el ejercicio, se incrementaría drásticamente el gasto energético total. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad pulmonar grave, el GEB estaría aumentado también en reposo, debido a la falta de reserva respiratoria. Posiblemente, los pacientes con enfermedad pulmonar moderada se adaptan al aumento del GEB reduciendo el nivel de actividad, y así mantienen el gasto energético total diario en niveles similares a los controles (22).

La enfermedad pulmonar junto con las sobreinfecciones (la inflamación crónica asociada con liberación de citoquinas) y el aumento del trabajo respiratorio también aumentan el GEB.

-Disminución de la ingesta:

Los pacientes con FQ tienen unos requerimientos calóricos más altos que los individuos sanos (120-150%), sin embargo cuando se hacen recuentos de sus ingestas, generalmente las calorías recibidas están por debajo de sus necesidades (23,24).

Estos pacientes son especialmente propensos a complicaciones que limitan el consumo oral, como la esofagitis por reflujo, el síndrome de obstrucción intestinal distal, las alteraciones de la vía biliar extrahepática o la enfermedad hepática avanzada. Por otra parte, las reagudizaciones respiratorias normalmente producen restricción dietética por la anorexia, causando pérdida de peso aguda, siendo la anorexia crónica una característica constante en estadios finales de la enfermedad pulmonar. Además, los pacientes con enfermedad crónica severa presentan con más frecuencia trastornos psiquiátricos como depresión clínica, los cuales en adolescentes y adultos, pueden producir anorexia severa.

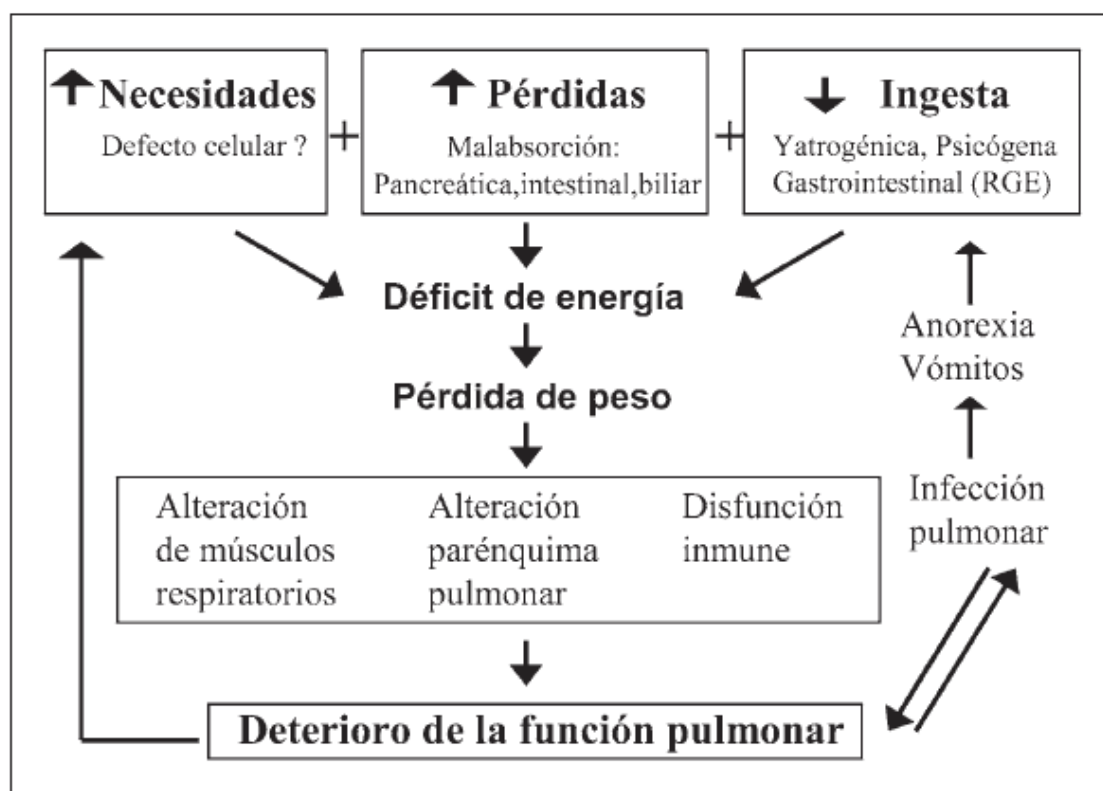


Fig. 2: Etiopatogenia de la desnutrición en los pacientes con FQ (25).

1.3 Epidemiología de la desnutrición en pacientes con FQ

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada, oscilando según las series entre el 10 y el 50%, dependiendo de numerosos factores:

- De la edad al diagnóstico: La prevalencia es mayor si la FQ se diagnostica en la infancia ya que una menor edad en el momento del diagnóstico, se asocia a fenotipos más graves de la enfermedad (26).
- Del año de estudio: Menor prevalencia a partir de la década de los 90 con la implementación universal de dietas con elevado porcentaje de grasas y con tratamiento enzimático adecuado (15,16).
- De la implementación del cribado neonatal en algunos grupos: Se ha demostrado que los pacientes diagnosticados mediante cribado presentan mejor estado nutricional durante la infancia y adolescencia y, lo que es aún más importante, mejor función pulmonar, menor número de complicaciones, menos costes y, en algunos casos, menor

mortalidad cuando se comparan con aquellos diagnosticados por métodos convencionales (27).

- Del grado de afectación de los diversos órganos y del genotipo. Así, a mayor gravedad, deterioro pulmonar, insuficiencia pancreática exocrina, afectación intestinal, hepatobiliar y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, mayores son las tasas de malnutrición.
- Del criterio empleado para su definición, variando notablemente en función de si se emplean sólo criterios antropométricos (IMC, %IBW, talla en niños, índices de desnutrición de masa magra...) o bioquímicos (13,15).

1.4 Nutrición, función pulmonar y supervivencia

La causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes es el fallo respiratorio seguida de la insuficiencia hepática. Los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento integral de esta entidad han propiciado un incremento en la supervivencia media desde los 10 años en la década de los 70 hasta los 35-40 años actuales (28,29). Uno de los factores que han contribuido a este fenómeno ha sido la mejoría en el estado nutricional.

El estado nutricional de estos pacientes guarda relación directa con la función pulmonar y se ha propuesto en adultos como factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con FQ independientemente del grado de disfunción pulmonar (30). En niños, la estatura baja se comporta también como un buen predictor de mortalidad a largo plazo (31), así mismo un IMC <18,5 es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con FQ en lista de espera de trasplante pulmonar (32).

Varios estudios encuentran relación directa entre la ganancia de peso y talla con la función pulmonar (32,33). En el estudio de Corey a finales de los 80, donde se comparan 2 hospitales norteamericanos que utilizaban el mismo protocolo de tratamiento con la salvedad de que uno de ellos no ponía restricciones en la ingesta de grasas, observaron como los pacientes de este último hospital presentaban mejor estado nutricional y mayor supervivencia. Al observar estas diferencias, se cambió la pauta de tratamiento nutricional igualándose los resultados (34,35).

1.5 Sobre peso y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibrosis quística.

Los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento integral de la FQ han propiciado un incremento en la supervivencia de estos pacientes (28). Uno de los factores que han contribuido a este fenómeno ha sido la mejoría en el estado nutricional, gracias a la intervención nutricional intensiva basada en dietas hipercalóricas y suplementos nutricionales así como la utilización de nutrición enteral y la adecuada utilización de los enzimas pancreáticos para el control de la esteatorrea.

Por otra parte, los pacientes con FQ no están libres del sedentarismo imperante en la sociedad actual, lo cual asociado a las mejoras en su tratamiento médico y nutricional, condicionan la existencia de un riesgo potencial para la excesiva ganancia de peso en algunos de estos pacientes. No existen datos muy fiables sobre la verdadera prevalencia de este problema en la FQ. Los únicos estudios publicados hasta la fecha en el Reino Unido indican una prevalencia de sobrepeso entre el 10% y 20% (en niños y adultos respectivamente) y de obesidad en torno al 1% (36,37).

A diferencia de la población general, en los pacientes fibróticos con obesidad o sobrepeso, el índice de masa corporal (IMC) se correlaciona positivamente con la función pulmonar (37). Sin embargo, se desconocen los efectos a largo plazo a nivel cardiovascular en los pacientes fibróticos con sobrepeso u obesidad.

2 VITAMINAS LIPOSOLUBLES

La IPE y la malabsorción de las grasas hace que los pacientes fibróticos tengan riesgo de malabsorción de vitaminas liposolubles (A, E, D y K). Esta circunstancia, asociada al mayor consumo de las mismas secundario al estrés oxidativo, explica el alto porcentaje de pacientes que presentan déficit de una o varias de estas vitaminas.

Los protocolos actuales recomiendan incluir desde el diagnóstico la cuantificación de estas vitaminas y su suplementación diaria (tabla IV), con el fin de evitar déficits o detectarlos lo antes posible. Aun así, el porcentaje de pacientes en los que se observan niveles bajos de vitaminas es elevado.

Consenso Americano				
	Vitamina A (UI)	Vitamina E (UI)	Vitamina D (UI)	Vitamina K (Mg)
0-12 meses	1500	40-50	400	0,3-0,5
1-3 años	5000	80-150	400-800	0,3-0,5
4-8 años	5000-10000	100-200	400-800	0,3-0,5
>8 años	10000	200-400	400-800	0,3-0,5
Consenso Europeo				
	Suplementación	Dosis	control	
Vitamina A	IPE	4000-10000 UI	Niveles séricos	
Vitamina E	Todos	100-400 UI	Niveles séricos	
Vitamina D	IPE y baja exposición solar	400-800 UI	Niveles séricos	
Vitamina K	IPE, Colestasis, ab prolongada y resección intestinal	1 mg/día o 10 mg semanales	<i>PIVKA II, insuficiencia pancreatica</i>	

Leyenda: IPE: Insuficiencia pancreática exocrina; ab= antibioterapia; PIVKA II= Proteína inducida por carencia de vitamina K o antagonista II.

Tabla IV: Recomendaciones sobre la suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística según el consenso Americano y Europeo (11,12).

2.1 Vitamina A:

La vitamina A es un nutriente esencial para el mantenimiento y la reparación de las células epiteliales del aparato respiratorio, urinario e intestinal y es un potente antioxidante que favorece la respuesta inmunitaria y el crecimiento óseo. Los betacarotenos y los alfacarotenos pueden actuar como precursores de la síntesis de vitamina A (38).

La carencia de vitamina A se define como una concentración de retinol sérico menor de 0,70 $\mu\text{mol/l}$ o 20 $\mu\text{g/dl}$ (39). Los niveles séricos de retinol se ven afectados por los niveles de albumina y de proteína ligadora de retinol (RBP) así como por la existencia de las enfermedades agudas con infección o inflamación, por lo que debe medirse en periodos de estabilidad clínica (40).

El 40-50% de los pacientes con fibrosis quística presentan déficit de vitamina A al diagnóstico (40). Mediante el uso de suplementos vitamínicos la gran mayoría de estos pacientes alcanzan niveles normales de retinol sérico. De esta forma, a los 10 años del diagnóstico, si reciben la suplementación adecuada, solamente el 5% presentará déficit de vitamina A (41).

En la actualidad el manejo nutricional más agresivo y la suplementación excesiva podrían dar lugar a cuadros de intoxicación. Estudios recientes ponen de manifiesto que entre un 75-85% de los niños con FQ ingieren vitamina A por encima de los niveles máximos tolerables, aunque dicha ingesta no se correlaciona con los niveles séricos de retinol, probablemente porque parte de estos suplementos se encuentran en forma de beta carotenos que regulan su propia conversión a vitamina A (42,43).

En los pacientes con FQ, los niveles séricos de retinol se correlacionan negativamente con las exacerbaciones pulmonares (44), y con la proteína C reactiva (45). Esta circunstancia se explica porque durante la inflamación, el estrés oxidativo y la producción de radicales libres modifican el metabolismo de la vitamina A y disminuye su producción hepática.

Respecto a la función pulmonar, Aird y colaboradores (46) demostraron en 38 pacientes insuficientes pancreáticos y clínicamente estables, la correlación positiva existente entre los niveles de retinol sérico y el volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS), la capacidad vital forzada (CV) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEV₂₅₋₇₅).

La principal consecuencia de la carencia de vitamina A se produce a nivel ocular, donde puede provocar la aparición de ceguera nocturna y xerosis de la conjuntiva (47). A nivel cutáneo daría lugar a la aparición de phynoderma (un tipo de hiperqueratosis folicular) y desde el punto de vista neurológico: parálisis facial e hipertensión intracraneal. (48,49). Por otro lado, el exceso de vitamina A se ha relacionado con daños en el aparato respiratorio, osteoporosis y fracturas así como anomalías hepáticas (50)

2.2 Vitamina E.

La vitamina E es un potente antioxidante que tiene como función principal prevenir y evitar el daño de las membranas celulares (51).

Para la monitorización de los niveles de vitamina E podemos utilizar la cuantificación de α -tocoferol en sangre. La existencia de niveles bajos de lípidos en sangre (circunstancia frecuente en FQ), falsea los niveles de vitamina E, por lo cual es más preciso utilizar *ratios* como el α -tocoferol/ lípidos totales o el α -tocoferol/ colesterol, siendo aquél más fiable pero menos accesible en la práctica clínica habitual (52,53).

El porcentaje de pacientes con FQ que desarrollaran deficiencia de vitamina E varía de unos estudios a otros, y depende de la medida utilizada para su definición y la edad de los pacientes incluidos. Feranchak (41), utilizando el *ratio* α -tocoferol/lípidos totales en una muestra de 127 niños diagnosticados mediante screening neonatal, demostró existencia de déficit de vitamina E en el 24% y en el 6% a los 10 años de seguimiento. Sin embargo Huang (54), comparando una muestra de 69 pacientes fibróticos con edades comprendidas entre los 7 y 10 años de edad con controles sanos y utilizando el *ratio* α -tocoferol /colesterol encontró únicamente un 4% de pacientes con deficiencia de vitamina E.

El poder antioxidante de la vitamina E ha generado interés por la posibilidad de ser utilizado de forma exclusiva o asociado a otros agentes para reducir la inflamación crónica que presentan estos pacientes. Esta hipótesis ha sido respaldada por algunos estudios que demuestran una correlación inversa entre las exacerbaciones pulmonares y los niveles séricos de vitamina E (44). Sin embargo, los estudios publicados hasta la fecha no han encontrado relación entre la función pulmonar y la vitamina E en estos pacientes (46).

El déficit de vitamina E se relaciona principalmente con alteraciones neurológicas como ataxia o neuropatía periférica, así como degeneración retiniana, miopatías, pseudoobstrucción intestinal y anemia hemolítica. Por otro lado, en adultos se han documentado casos de hemorragias y trastornos de la coagulación por intoxicación por vitamina E (55).

2.3 Vitamina D

La deficiencia de vitamina D en pacientes con FQ es muy frecuente. Entre un 40 y 90% tienen niveles séricos de vitamina D por debajo de 30 ng/ml (56,57), mientras que aproximadamente un 15-20% presentan déficit severo, con cifras por debajo de 15 ng/ml(41). Son múltiples los factores que explican esta circunstancia: ingesta insuficiente de vitamina D, menor absorción debido a la insuficiencia pancreática, alteraciones en la hidroxilación hepática (58), disminución de la proteína transportadora de la vitamina D (59) así como disminución de la síntesis por menor exposición solar (60,61).

Previamente se recomendaba la cuantificación de los niveles séricos de vitamina D en el caso de presentar factores de riesgo como la insuficiencia pancreática o deficiencias de otras vitaminas como la A o la E (62). Sin embargo estudios recientes han demostrado que este déficit se presenta en etapas tempranas de la enfermedad, incluso en niños diagnosticados mediante screening neonatal (41). Además tampoco se ha demostrado relación entre los niveles séricos de vitamina D con las vitaminas A y E ni con la función pancreática (63), por lo tanto los niveles de vitamina D deben estudiarse al diagnóstico de la enfermedad para identificar lo más precozmente problemas relacionados con su deficiencia.

La vitamina D es fundamental para el sistema óseo. Los niveles bajos de vitamina D en pacientes fibróticos se asocian principalmente con trastornos de la mineralización ósea y niveles bajos de densidad mineral ósea (64).

En la población sana los niveles de vitamina D parecen relacionarse con la función pulmonar y el estado nutricional (65) sin embargo en los pacientes fibróticos estos hallazgos no se han confirmado (46). Estudios recientes implican a la vitamina D en entidades de muy distinta índole, desde alteraciones en la inmunidad (66,67) hasta trastornos del metabolismo hidrocarbonado en especial la diabetes mellitus (68), campos todavía por estudiar en los pacientes fibróticos (61,69).

Las guías actuales recomiendan suplementar con 400 UI y 800 UI de vitamina D2 (ergocalciferol) al día a los menores y mayores de 1 año respectivamente, mientras que para el tratamiento del déficit de vitamina D se administran 12000 UI de vitamina D2 una vez por semana para los menores de 5 años y 50000 UI una vez por semana para los mayores de 5 años durante 8 semanas. Sin embargo, el tratamiento y la

suplementación actual parecen insuficientes. Green, utilizando el tratamiento habitual en pacientes pediátricos, logró normalizar los niveles de vitamina D tan solo en el 33% de sus casos(56), mientras Boyle en adultos solamente encontró un 8% de éxito(70). Un estudio reciente en niños fibróticos, demuestra que elevando la dosis de vitamina D2 a 50.000 UI al día durante 28 días se corrige la insuficiencia hasta en el 50%, aunque la mitad de los casos vuelven a presentar déficit a los 18 meses (71).

La vitamina D3 (colecalfiferol) ha demostrado en sujetos sanos elevar más y mantener de forma más prolongada los niveles séricos de vitamina D que la vitamina D2 (72,73). Khazai comparó la eficacia de D3, D2 y radiación ultravioleta en el tratamiento de pacientes fibróticos adultos con déficit de vitamina D. A igualdad de dosis, la vitamina D3 se mostró como el tratamiento más eficaz (74).

3 ALTERACION DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO EN FIBROSIS QUISTICA

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado suponen una comorbilidad frecuente y se asocian a un incremento de la morbi-mortalidad en los pacientes con FQ. Suelen manifestarse al final de la segunda década de la vida, llegando a afectar a más del 50% de los pacientes a los 30 años (75,76).

La IPE se ha relacionado con el desarrollo de diabetes relacionada con la Fibrosis quística (DRFQ). Aunque la mayoría de las personas con FQ tiene insuficiencia pancreática, no todos desarrollan alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, por lo que se postula la existencia de otros factores implicados. Recientemente se ha demostrado que durante los años previos al desarrollo de DRFQ los pacientes presentan pérdida de peso (77) y disminución del crecimiento, así como disminución en la función pulmonar, recuperándose esta última tras iniciar el tratamiento con insulina (78). El catabolismo proteico secundario al déficit de insulina y el efecto proinflamatorio de la hiperglucemia explicarían esta situación previa a la aparición de la DRFQ. Otros factores como el incremento de la edad, el género femenino, la homocigosis de la mutación F508del, el tratamiento esteroideo y el embarazo, también parecen estar relacionados con el riesgo para desarrollar DRFQ (79,80).

En la DRFQ están implicados en grado variable, el déficit en la producción de insulina y la insulinoresistencia (IR). La alteración pancreática es progresiva y el déficit

de insulina no se hace evidente hasta que ha disminuido de manera importante su producción (81). La secreción basal de insulina esta inicialmente preservada con una disminución de su respuesta ante estímulos. Cuando la secreción de insulina va declinando aparece hiperglucemia posprandial y posteriormente aparece hiperglucemia en ayunas. Varios estudios han evidenciado un incremento de la IR en los pacientes con DRFQ, pero solamente algunos han encontrado este incremento en otros trastornos del metabolismo glucídico (82).

Para el diagnostico precoz se requiere realizar una sobrecarga oral de glucosa (SOG), ya que la glucemia en ayunas y la hemoglobina glicosilada (HBA1c) no son suficientemente precisas. La HBA1c tiene poca sensibilidad, y es normal al diagnostico hasta en el 70% de los pacientes con DRFQ, debido a la menor vida media de los hematíes en los pacientes con FQ. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 1997 incluyó la DRFQ en el grupo de otros tipos específicos de diabetes secundarios a enfermedades del páncreas exocrino (83). Sus criterios diagnósticos se basan en la sobrecarga oral de glucosa y se resumen en la tabla V.

CATEGORÍAS	GLUCOSA EN AYUNAS (Mg/dl)	GLUCOSA TRAS SOG (Mg/dl)
Alteración de la glucemia en ayunas	100-125	<140
Alteración de la tolerancia a la glucosa	<100	140-199
Diabetes relacionada con FQ sin hiperglucemia en ayunas	<126	>o igual que 200
Diabetes relacionada con FQ con hiperglucemia en ayunas	>o igual que 126	>o igual que 200

Leyenda: SOG= Sobrecarga oral de glucosa.

Tabla V: Clasificación de los distintos trastornos del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con fibrosis quística (83).

En España desde el año 2002 tras el consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de las alteraciones hidrocarbonadas en la FQ (84) se concluyó que para el despistaje de estos trastornos se debe realizar SOG anual a aquellos pacientes mayores de 10 años con IPE y que hayan iniciado la pubertad. Otras indicaciones son: síntomas osmóticos inexplicables, pérdida de peso o crecimiento deficiente a pesar de soporte nutricional adecuado y cuando se planifica un embarazo o en la semana 10 de gestación si la paciente está ya embarazada.

HIPOTESIS

En los últimos años, gracias al avance de los conocimientos sobre la fibrosis quística, se ha conseguido un cambio importante en el contexto de esta enfermedad: ha sobrepasado el territorio de la infancia dejando de ser una entidad exclusivamente pediátrica para convertirse en una enfermedad de la que se ocupan médicos especialistas como neumólogos o internistas.

Este incremento de la supervivencia se debe entre otras razones a la mejoría del estado nutricional. En los momentos iniciales de la vida, la deprivación nutricional condiciona dificultades en el crecimiento y alteraciones en el desarrollo de las estructuras pulmonares. Por otra parte una buena masa muscular y un adecuado estado nutricional contribuyen a estimular la respuesta inmune y disminuir tanto la infección como la inflamación crónica que sufren los pacientes con FQ. En la misma línea, las vitaminas liposolubles han demostrado a nivel experimental y clínico funciones antioxidantes, inmunomoduladoras o estabilizadores de membrana a nivel pulmonar. Por lo tanto, consideramos que los déficits nutricionales y vitamínicos asociados con frecuencia a la FQ podrían condicionar alteraciones en la función pulmonar de estos pacientes.

A pesar de los múltiples factores que condicionan la malnutrición en estos pacientes, la intervención nutricional intensiva basada en dietas hipercalóricas asociado a las mejoras en otros tratamientos y al sedentarismo que rige la sociedad actual, nos puede hacer pensar que existe un riesgo potencial para la excesiva ganancia de peso en algunos de estos pacientes. La presencia de sobrepeso y/o obesidad en la población general ha demostrado asociarse a factores de riesgo cardiovascular, sin embargo esta circunstancia no ha sido estudiada en esta entidad y puede cobrar mayor relevancia en un futuro si se confirma el incremento de la supervivencia.

OBJETIVOS

1: Objetivo general:

- Analizar la relación existente entre el estado nutricional y los niveles séricos de vitaminas liposolubles (A, E y D) con la función pulmonar en un muestra de pacientes pediátricos y adultos jóvenes con fibrosis quística.

2: Objetivos específicos:

- Valorar la situación nutricional actual y estado de las vitaminas liposolubles (A, E y D) en un colectivo de pacientes pediátricos y adultos jóvenes españoles con fibrosis quística.
- Analizar la relación existente los niveles séricos de vitaminas liposolubles (A, E y D) con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en la muestra estudiada.
- Analizar la relación existente en los pacientes fibróticos quísticos de la muestra estudiada con sobrepeso u obesidad y los niveles séricos de vitamina D, resistencia insulínica y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Estudio multicéntrico descriptivo y transversal.

Sujetos de estudio:

Durante los años 2007-2010 se recogieron un total de 121 pacientes con fibrosis quística entre 5 y 30 años de varios hospitales universitarios nacionales: Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo (26 pacientes), Hospital de Cruces de Bilbao (25 pacientes), Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza (6 pacientes), Hospital Miguel Servet de Zaragoza (17 pacientes), Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid (47 pacientes).

Criterios de inclusión: edad mayor de 5 años, capacidad para la realización de una espirometría con valores reproducibles, ausencia de enfermedad pulmonar activa definida por criterios clínicos: ausencia de tos, fiebre, expectoración o hemoptisis y no recibir tratamiento antibiótico oral o intravenoso en las 2 semanas previas a la realización de las visitas.

Recogida de datos:

Para cada paciente, se recogieron los siguientes datos (Anexo 1):

1:) Identificación y datos epidemiológicos: Identificación por códigos asignados al hospital y al enfermo, fecha de nacimiento, fecha de la visita (se calculó la edad utilizando la fecha de nacimiento y la fecha de la visita), sexo, edad de debut de la enfermedad, forma clínica, antecedentes familiares y genética.

2:) Somatométricos: determinación de peso (kg) y talla (cm) por personal experto. Se calculó el valor del IMC dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la talla en metros. El peso y la talla se obtuvieron con el paciente descalzo y vistiendo ropa ligera, mediante una báscula, con una precisión de 0.1 kg y un tallímetro con una precisión de 0.5 cm. Se determinaron para todas estas medidas las puntuaciones Z ($Z\text{-score} = \text{Valor} -$

Media / Desviación estándar), utilizando los correspondientes valores normales de las tablas de Hernández publicadas por la Fundación Orbeago(85).

-Se consideró desnutrición en los siguientes casos (11,12):

En niños entre 2 y 18 años aquellos que presentaron un IMC <P10.

En Adultos mayores de 18 años aquellos que presentaron un IMC<19.

-Se consideró sobrepeso o en riesgo de obesidad en los siguientes casos:

Aquellos niños menores de 18 años participantes cuyo IMC superó el punto corte para su edad y sexo de la clasificación de la International Obesity Task Force que correspondería con el valor de 25 kg/m² a la edad de 18 años (86).

En Adultos mayores de 18 años aquellos que presentaron un IMC> 25 kg/m².

-Se consideró obesidad en los siguientes casos:

Aquellos niños menores de 18 años participantes cuyo IMC superó el punto de corte para su edad y sexo de la clasificación de la International Obesity Task Force, que se correspondería con el valor de 30 kg/m² a la edad de 18 años.

En Adultos mayores de 18 años aquellos que presentaron un IMC>30 kg/m²

3) Determinación de la tensión arterial casual, tanto sistólica (TAS) como diastólica (TAD): obtenida mediante esfigmomanómetro digital OMRON® (bannockburn, Illinois, Estados unidos) con el paciente en posición sentada y el brazo derecho en reposo a la altura del corazón, medidas a nivel de la muñeca derecha. Cada participante guardó un reposo previo de cinco minutos.

4) Función pancreática y dosis de vitaminas: Se recogieron la dosis diaria que recibían los pacientes de lipasa y vitaminas A, E y D. Los pacientes recibían suplementación con vitaminas liposolubles y lipasa según los documentos de consenso Europeo (11) y Norteamericano (12) sobre nutrición en pacientes con Fibrosis Quística. La función pancreática se estudió mediante los niveles de Elastasa-1(E-1) en heces. Se consideraron insuficientes pancreáticos aquellos cuya E-1 fecal era inferior a 200 mcg/g de heces (87).

5) Función pulmonar: Mediante espirómetro MasterLab versión 4,0 (Jaeger, Würzburg, Alemania), se realizó espirometría forzada. Con el paciente en posición

sentada con la cabeza y tronco rectos y erguidos, se colocó pinza nasal y se pidió al sujeto que tras una maniobra de inspiración máxima, expulsara (espire) el aire de sus pulmones lo más rápido, fuerte y prolongado que pueda (fase espiratoria), inmediatamente y sin sacar la boquilla del espirómetro de la boca se le solicitó que inspirara lo más rápido, fuerte y prolongado que pudiera (fase inspiratoria). Se exigieron para la aceptabilidad de la prueba los 3 criterios siguientes (88):

- El técnico deberá considerar que se realizó un esfuerzo satisfactorio por parte del niño-adolescente.
- El inicio, trazado y finalización habrán sido satisfactorios. La curva será de forma apropiada, libre de artefactos, sin tos, sin pérdidas, sin inicio retrasado ni finalización prematura.
- En niños, la espiración deberá haber durado al menos 3 segundos, hasta que la curva volumen-tiempo sea plana.

Los valores analizados fueron: el volumen espiratorio en el primer segundo de la espiración (VEMS), la capacidad vital (CV) y el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEV₂₅₋₇₅). Se calcularon a partir de sus valores absolutos los porcentajes de volúmenes esperados para individuos sanos con la misma edad, sexo y talla del paciente. Se consideró obstrucción cuando el VEMS era inferior al 80% del valor teórico para la edad, talla y peso del enfermo (89).

6) Determinaciones analíticas por métodos automatizados

-Metabolismo hidrocarbonado: hemoglobina glicosilada (HbA1C) y prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG): después de 12 h de ayuno con 1,75 g de glucosa por kilo de peso (máximo 75 g), determinamos la glucemia e insulina a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos y calculamos sus correspondientes aéreas bajo la curva (ABC) (90).

Se determinó la existencia de resistencia a la insulina mediante el método de "Homeostasis Model Assesment" (HOMA) descrito por Matthews (91): Resistencia insulínica = (glucosa x insulina) / 22.5. Se consideró resistencia insulínica cuando el índice HOMA fue ≥ 3 .

Para definir las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes con FQ utilizamos los criterios diagnósticos aprobados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2007 (83).

Se considero alteración de la glucemia en ayunas cuando la glucemia basal se encontraba entre 100-125 mg/dl y a las 2 horas de la SOG era <140 mg/dl.

Se considero alteración de la tolerancia a la glucosa cuando la glucemia basal era <100 mg/dl y a las 2 horas de la SOG se encontraba entre 140-199 mg/dl.

Se considero Diabetes relacionada con FQ sin hiperglucemia en ayunas cuando la glucemia basal era < 126 mg/dl y a las 2 horas de la SOG era > o igual a 200 mg/dl.

Se considero Diabetes relacionada con FQ con hiperglucemia en ayunas cuando la glucemia basal era > o igual a 126 mg/dl y a las 2 horas de la SOG era > o igual a 200 mg/dl.

-Niveles de vitaminas liposolubles. Se cuantificaron los niveles de vitamina A en forma de retinol sérico, la vitamina E en forma α -tocoferol sérico y *ratio* α -tocoferol/colesterol y la vitamina D en forma de 25 OH vitamina D sérico. Los valores de retinol y α tocoferol se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución. Mientras que los niveles de 25 OH vitamina D mediante radioinmunoensayo.

Se compararon los niveles de retinol y α tocoferol séricos con la población de referencia NHANES (92) y se clasificaron los niveles de vitaminas A y E en deficientes (< P5) normales (P5-P95) y elevados (>P95). También se consideraron deficientes los pacientes con cifras de α -tocoferol/colesterol por debajo de 5,4 mg/g (93). Consideramos los niveles de vitamina d insuficientes cuando se encontraban por debajo de 30 ng/ml y deficientes cuando estaban por debajo de 20 ng/ml (62).

-Otras determinaciones por métodos automatizados: Calcio (Ca), fosforo(P), parathormona (PTH), fosfatasa alcalina (FA), magnesio (Mg), colesterol (Col) , triglicéridos (Tg), aspartato aminotransferasa (AST), glutamico piruvico transaminasa (ALT), gamma glutamil transpeptidasa (Gamma GT) y proteína C reactiva (PCR) obtenidos mediante un autoanalizador cobas c 711 (Roche diagnostics). Los niveles de colesterol total se compararon con la población de referencia NHANES (94).

Desarrollo del estudio

Se realizó una visita de selección (V1), en la que se informó de las características del estudio a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión. En dicha visita se recogieron los siguientes datos: Identificación, datos epidemiológicos, somatométricos, función pancreática, dosis de vitaminas, función pulmonar, determinaciones analíticas y la tensión arterial casual.

Se analizó de forma retrospectiva la última revisión previa a la visita de selección con un periodo entre 6 y 18 meses (V0). Se recogieron los siguientes datos: somatométricos, función pancreática, dosis de vitaminas y función pulmonar.

Análisis estadístico de los resultados

Los datos recogidos fueron exportados a un programa estadístico de manejo de datos (SPSS versión 15.0).

Se aplicaron técnicas estadísticas básicas del análisis descriptivo para el estudio. Se utilizaron pruebas de correlación de Pearson y de Spearman para analizar el comportamiento conjunto de las variables cuantitativas.

Se aplicaron pruebas t de dos colas para comparación de medias de 2 grupos, así como ANOVA de un factor y pruebas post-hoc de Bonferroni para la comparación de medias de tres o más grupos. Para comparaciones de medias entre las 2 visitas se aplicaron pruebas t para datos pareados.

Para comparación de proporciones se utilizaron pruebas de Chi cuadrado.

En el caso de que algunas de las variables incumplieran alguno de los requisitos de normalidad, fueron aplicadas pruebas no paramétricas.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando sus niveles de significación presentaron valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad media de los participantes en la visita de selección fue de $14,29 \pm 4,38$ años (rango: 6,01-29,22 años). Si dividimos la muestra en grupos etarios, el 24% eran escolares (6-11 años), el 25% prepúberes (11-14 años), el 38% púberes (14-18 años) y el 13% adultos (>18 años).

El 56% eran mujeres y el 44% varones. La edad media al diagnóstico fue de $1,04 \pm 1,71$ años con una mediana de 0,4 años (0 - 9 años). Noventa y un pacientes (77,1%) eran menores de 1 año al diagnóstico.

Las formas clínicas al diagnóstico más frecuentes fueron la digestiva (28%) y nutricional (27%). El resto de formas clínicas se muestran en la figura 1.

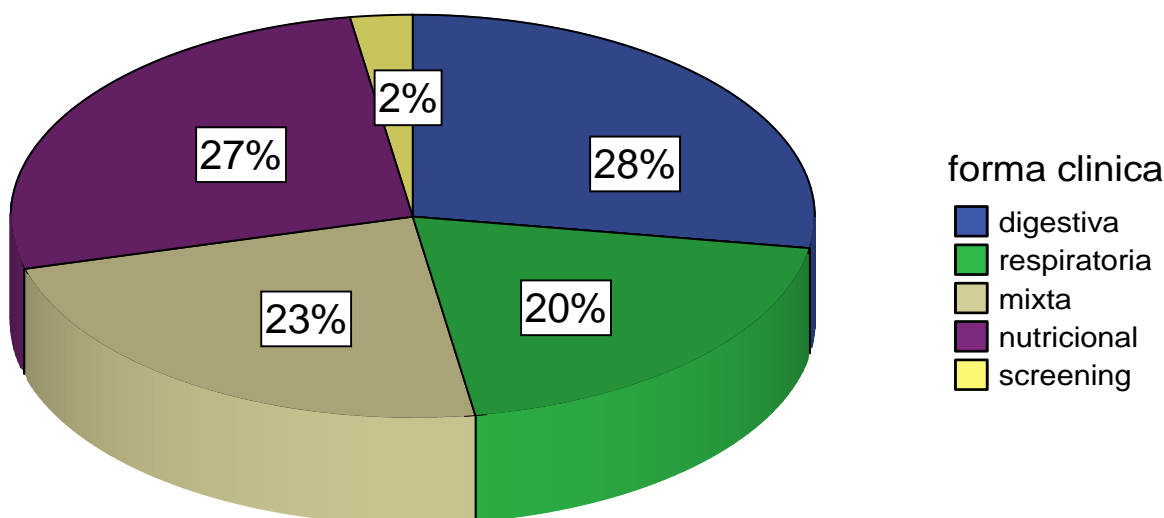


Fig. 1: Formas de presentación clínica al diagnóstico

En la tabla I se muestran las características generales de la muestra en relación a datos antropométricos, pruebas de función pulmonar, dosis de lipasa y de vitaminas recibidas. Asimismo en la tabla I se muestran los resultados analíticos.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
VISITA PREVIA V0				
I somatometría				
Peso (DS)	-2,36	1,42	-0,62	0,78
Talla (DS)	-2,46	3,05	-0,20	1,19
Imc (DS)	-2,23	2,02	-0,32	0,84
II función pulmonar				
VEMS (%)	35	125	87	19
CV (%)	47	138	93	19
FEV ₂₅₋₇₅ (%)	7	161	62	29
VISITA DE SELECCION V1				
I somatometría y tensión arterial				
Peso (DS)	-3,03	1,54	-0,70	0,80
Talla (DS)	-2,61	3,64	-0,09	1,24
Imc (DS)	-2,07	2,91	-0,33	0,88
TAS(mm Hg)	60	137	106	13
TAD (mm Hg)	39	83	58	10
II Dosis recibidas				
lipasa (U/kg)	0	9677	3658	2439
vitamina D(U/día)	0	4000	1074	524
vitamina A(U/día)	0	6000	3175	1255
vitamina A (mcg/día)	0	1800	952	376
vitamina E(U/día)	0	800	350	205
III función pulmonar y pancreática				
VEMS (%)	36	129	86	19
CV (%)	43	137	91	18
FEV ₂₅₋₇₅ (%)	10	150	59	28
Elastasa fecal (mcg/gr)	0	576	104	196
IV Estudio analíticos				
Hbglicosilada (%)	3,00	11,50	5,6	1,01
PCR (mg/dl)	0,01	4,90	0,73	0,98
25 OH Vit. D (ng/ml)	5	95	33	17
Retinol sérico (mcg/dl)	15	110	56	19
atocoferol (mcg/ml)	1,7	30	9	4
atocoferol /colesterol (mg/g)	1,9	20,6	7,3	2,9
Colesterol (mg/dl)	58	225	130	29
Triglicéridos (mg/dl)	8	197	77	34
AST (UI/ml)	13	62	28	9
ALT (UI/ml)	10	88	30	13
Fosfatasa alcalina(UI/l)	43	518	205	94

Leyenda: DS: desviación típica; vit=vitamina; atocoferol/col=atocoferol/colesterol.

Tabla I. Descripción general de la muestra.

-1 GENÉTICA:

El 6% de los pacientes tenían antecedentes familiares de FQ. La mutación más frecuentemente observada fue la F508del (DF). Un 87% de los pacientes tenían dicha mutación en alguno de sus alelos, 40% en forma homocigótica y 47 % en heterocigosis. El 13% presentaban otras mutaciones distintas (grupo No DF).

Los pacientes homocigotos DF presentaban en la visita de selección valores significativamente más bajos de vitamina D (Figura 2) y peor función pancreática que los pacientes heterocigotos DF y no DF (tabla II). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al comparar los niveles séricos de vitaminas liposolubles, datos analíticos, antropométricos y de función pulmonar.

	MUTACION CFRT		
	Homocigoto DF	Heterocigoto DF	No DF
25 OH vitamina D (ng/ml)	26,7 ± 11,9	36,5 ± 20,1*	34,7 ± 13,4
atocoferol sérico (mcg/ml)	8,6 ± 3,4	10 ± 4,7	10 ± 4,7
atocoferol/colesterol (mg/g)	7,1 ± 3,0	7,5 ± 2,9	7,3 ± 2,3
Retinol sérico (mcg/dl)	55,1 ± 17,0	56,6 ± 21,8	59,5 ± 19,5
Elastasa fecal (mcg/gr)	11,8 ± 37,1	146,3 ± 228.0*	141,7 ± 237,0
Peso(DS)	-0,68 ± 0,71	-0,75 ± 0,89	-0,84 ± 1,00
Talla (DS)	-0,49 ± 1,10	-0,09 ± 1,47	-0,64 ± 0,70
IMC (DS)	-0,46 ± 0,79	-0,37 ± 0,76	-0,66 ± 1,02
VEMS (%)	93,0 ± 16,3	90,7 ± 17,6	79,3 ± 21,6
FEV₂₅₋₇₅ (%)	62,2 ± 27,2	62,4 ± 21,8	55,3 ± 26,5
CV (%)	97,8 ± 18,6	98,9 ± 17,2	77,6 ± 24,0
Colesterol (mg/dl)	127,8 ± 35,9	145,6 ± 27,3	128,0 ± 14,2
Triglicéridos (mg/dl)	92,7 ± 28,8	83,8 ± 39,1	99,0 ± 48,2
PCR (mg/dl)	0,58 ± 1,19	0,42 ± 0,26	1,58 ± 1,79

*Leyenda: DF=mutación delta F; * =p<0,05 en el análisis posthoc de Bonferroni respecto al grupo homocigoto delta F.*

Tabla II: Niveles séricos de vitaminas y función pancreática clasificados según el estudio genético de los pacientes

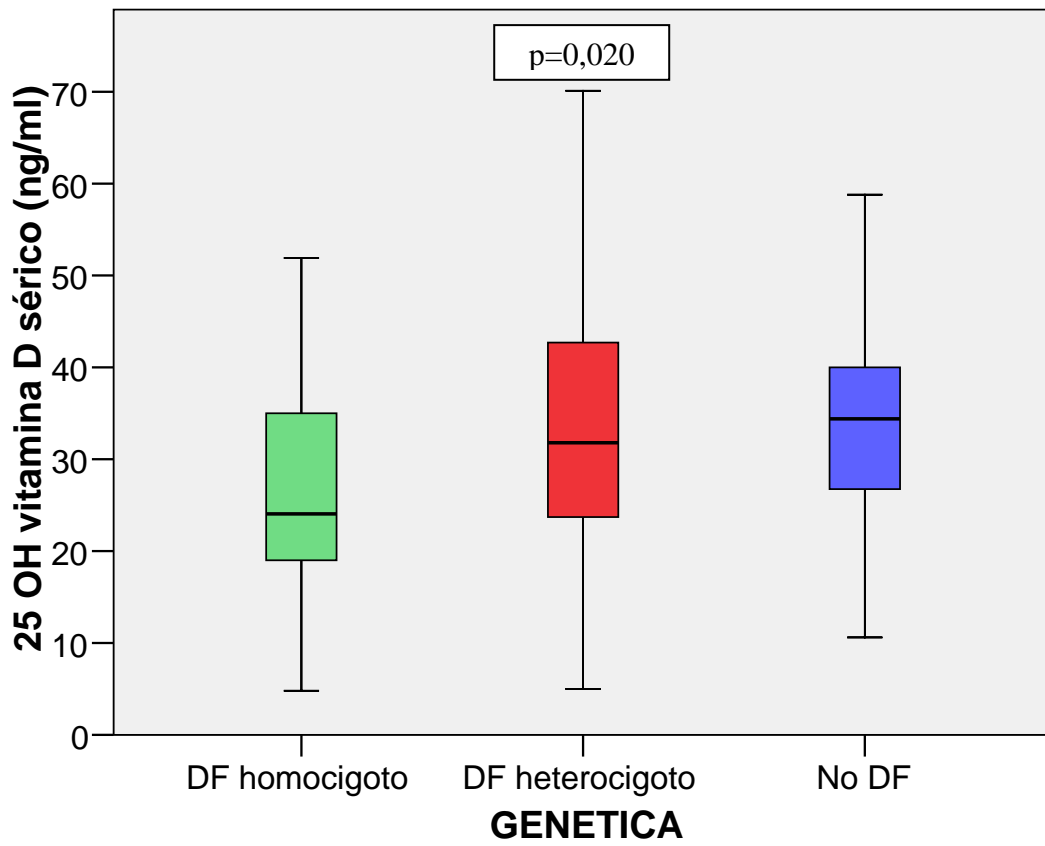


Fig. 2: Niveles séricos de 25 OH vitamina D y presencia de mutación DF.

2 FUNCIÓN PANCREÁTICA:

Dieciséis pacientes (14%) eran suficientes pancreáticos. Su edad estaba comprendida entre 6,01 y 18,57 años, con una media de $13,16 \pm 3,3$ y la mitad eran varones. Ninguno de los 13 pacientes suficientes pancreáticos en los que se identificaron mutaciones en el estudio genético era homocigoto para la mutación DF. La mayor parte de los pacientes, 11/13 (86%), eran heterocigotos para la mutación DF, mientras que el resto no presentaba en ninguno de sus alelos dicha mutación.

Los pacientes suficientes pancreáticos debutaban un año más tarde que los pacientes con insuficiencia (2,1 vs 0,9 años; p= 0,001; Tabla III). Asimismo, los pacientes con función pancreática normal presentaban valores significativamente más altos de colesterol total (153 vs 127 mg/dl; p=0,003) y de vitamina D (45 vs 32 ng/ml p=0,039; Tabla III). El resto de datos antropométricos y de función pulmonar de los pacientes clasificados según su función pancreática se resumen en la tabla III.

	Suficientes pancreáticos	Insuficientes pancreáticos	P
Edad debut (años)	2,1 ± 2,3	0,9 ± 1,6	0,001
Imc (DS)	0,03 ± 0,79	-0,38 ± 0,84	0,060
Peso (DS)	-0,31± 0,91	-0,67 ± 0,75	0,154
Talla (DS)	0,10 ± 1,19	-0,25± 1,185	0,294
VEMS (%)	94± 14	85± 20	0,053
FEV₂₅₋₇₅ (%)	72± 29	60± 28	0,164
CV (%)	97± 14	93± 19	0,324
TAS (mm Hg)	105 ± 9	106 ± 13	0,619
TAD (mm Hg)	53 ± 9	57 ± 10	0,489
Hb glicosilada	5,33 ±0,33	5,63 ± 1,04	0,309
PCR (mg/dl)	0,82 ±0,99	0,73 ± 0,99	0,772
Colesterol (mg/dl)	153 ± 28	127 ± 26	0,003
Homa	1,61 ±0,76	1,63 ± 1,43	0,938
25 OH Vit. D (ng/ml)	45 ± 22	32 ± 16	0,039
Retinol sérico (mcg/dl)	61 ± 24	56 ± 19	0,499
atocofeol sérico (mcg/ml)	10,3± 2,3	9,3± 4,4	0,069
atocofeol /col.(mg/g)	6,9 ± 1,4	7,3 ± 3,0	0,753

Leyenda: DS: desviación típica; vit=vitamina; atocofeol/col=atocofeol/colesterol. p: nivel de significación.

Tabla III: Niveles de vitaminas, datos antropométricos y función pulmonar de los pacientes clasificados según su función pancreática.

En la tabla IV se detallan los resultados de un análisis de correlación entre la función pancreática y los distintos niveles séricos de vitaminas, datos antropométricos y de función pulmonar. Se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles fecales de elastasa y los niveles séricos de vitaminas D y E.

	Elastasa fecal	
	Coefficiente de correlación	Nivel de significación (p)
Retinol sérico (mcg/dl)	0,237	0,079
25 OH Vit. D (ng/ml)	0,259	0,040
atocoferol sérico (mcg/ml)	0,305	0,013
atocoferol /col.(mg/g)	0,266	0,032
IMC(DS)	0,166	0,167
VEMS (%)	0,204	0,121
FEV₂₅₋₇₅ (%)	0,233	0,078
CV (%)	0,093	0,482

Leyenda: DS=desviación típica; vit=vitamina; atocoferol/col=atocoferol/colesterol.

Tabla IV: Correlaciones de la elastasa fecal con los niveles de vitaminas liposolubles, IMC y función pulmonar.

3 ESTADO NUTRICIONAL Y FUNCIÓN PULMONAR

En la visita de selección, cien pacientes (84%) tenían un estado nutricional normal, 13 (11%) estaban desnutridos y 6 presentaban sobrepeso (5%), mientras que en la visita previa noventa y cuatro pacientes (80%) tenían un estado nutricional normal, 17 (15%) estaban desnutridos y 6 presentaban sobrepeso (5%). Ninguno de los pacientes de la serie cumplía criterios de obesidad.

Los valores medios de peso, talla e IMC se resumen en la tabla I. Si analizamos los distintos datos antropométricos según el sexo, la edad y los grupos etarios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los mismos (tabla V y VI). Los varones presentaban valores medios más altos de VEMS y CV que las mujeres (tabla V) y no se encontraron diferencias en la función pulmonar de los pacientes clasificados según su grupo de edad (tabla VI).

No se observó correlación entre la edad y los parámetros de función pulmonar en ninguna de las 2 visitas. En la visita previa: VEMS (C.P. = -0,106 p = 0,282), FEV₂₅₋₇₅ (C.P. = 0,083 p = 0,492) y CV (C.P. = -0,068 p = 0,493). En la visita de selección: VEMS (C.P. = -0,123 p = 0,214), FEV₂₅₋₇₅ (C.P. = 0,034 p = 0,732) y CV (C.P. = 0,031 p = 0,753).

	Varón	Mujer	P
Peso (DS)			
V0	-0,60 ± 0,75	-0,64 ± 0,80	0,828
V1	-0,73 ± 0,72	-0,67 ± 0,86	0,706
Talla (DS)			
V0	-0,04 ± 1,29	-0,33 ± 1,08	0,204
V1	0,13 ± 1,31	-0,29 ± 1,15	0,063
IMC(DS)			
V0	-0,25 ± 0,79	-0,39 ± 0,88	0,391
V1	-0,30 ± 0,86	-0,35 ± 0,90	0,779
VEMS (%)			
V0	91 ± 16	82 ± 22	0,019
V1	87 ± 16	84 ± 22	0,382
FEV₂₅₋₇₅ (%)			
V0	64 ± 26	59 ± 30	0,374
V1	58 ± 25	59 ± 31	0,817
CV (%)			
V0	98 ± 15	89 ± 21	0,021
V1	95 ± 14	87 ± 21	0,047

Leyenda: V0=Visita previa, V1= Visita de selección.

Tabla V: Datos antropométricos de los pacientes clasificados según su sexo.

	Escolar (6-11 años)	Prepúber (11-14 años)	Púber (14-18 años)	P
Peso (DS)				
V0	-0,74 ± 0,62	-0,52 ± 0,84	-0,60 ± 0,74	0,286
V1	-0,76 ± 0,60	-0,57 ± 0,86	-0,85 ± 0,75	0,855
Talla (DS)				
V0	-0,28 ± 0,99	-0,28 ± 1,11	-0,16 ± 1,25	0,946
V1	-0,32 ± 1,04	0,07 ± 1,15	-0,19 ± 1,31	0,610
IMC(DS)				
V0	-0,46 ± 0,64	-0,23 ± 0,85	-0,19 ± 0,84	0,177
V1	-0,57 ± 0,65	-0,32 ± 0,77	-0,32 ± 0,81	0,508
VEMS (%)				
V0	88 ± 16	92 ± 17	83 ± 21	0,187
V1	89 ± 13	88 ± 17	83 ± 23	0,379
FEV₂₅₋₇₅ (%)				
V0	57 ± 24	66 ± 26	61 ± 33	0,638
V1	55 ± 17	60 ± 27	59 ± 31	0,922
CV (%)				
V0	91 ± 17	98 ± 15	90 ± 20	0,121
V1	89 ± 16	94 ± 19	91 ± 19	0,837

Leyenda: V0=Visita previa, V1= Visita de selección.

Tabla VI: Datos antropométricos de los pacientes clasificados según su grupo de edad.

No se encontraron diferencias entre la edad media de los 3 grupos nutricionales en ambas visitas. En la visita previa: desnutrición 11,2± 3,7 años; estado nutricional normal 12,8± 3,2 años y sobrepeso 13,7 ±2,1 años (p=0,160). En la visita de selección: desnutrición 14,5± 3,5 años; estado nutricional normal 14,4± 3,9 años y sobrepeso 16,7 ±5,1 años (p=0,377).

En los pacientes menores de 18 años, se observó una correlación de carácter positivo estadísticamente significativa entre la edad y el IMC: (r=0,195 p=0,042) en la visita previa, no así en la visita de selección (r=0,163 p=0,097). La siguiente figura muestra el IMC de los pacientes según su edad.

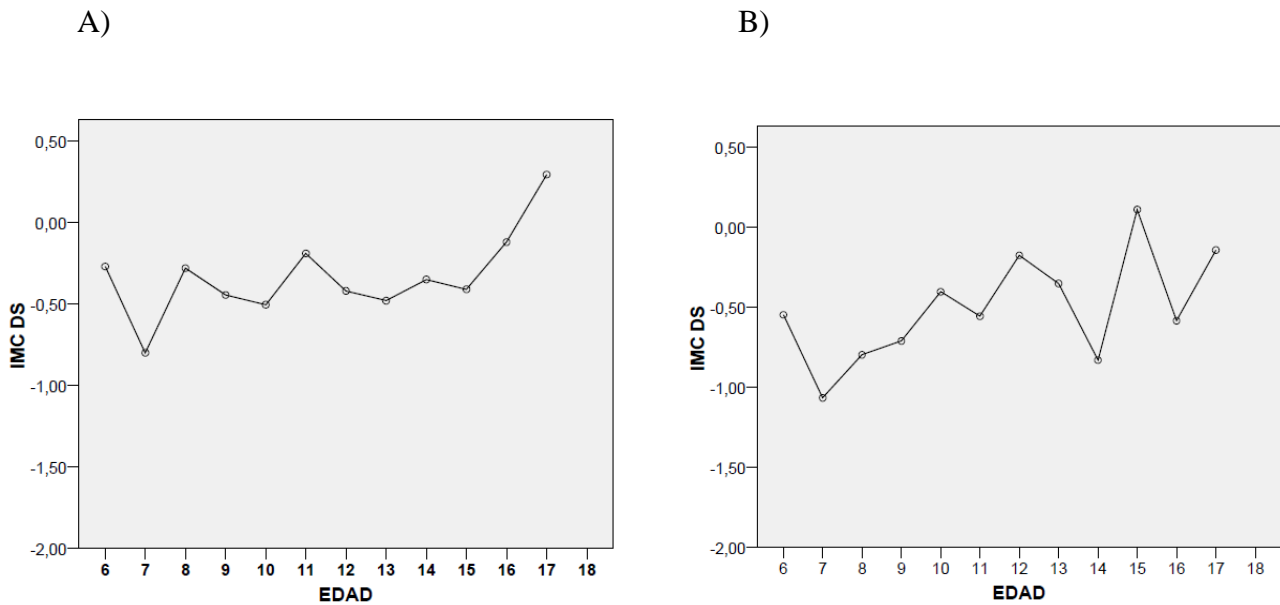


Fig. 3: Valor medio de IMC de los pacientes según su edad. Visita previa (A) y visita de selección (B)

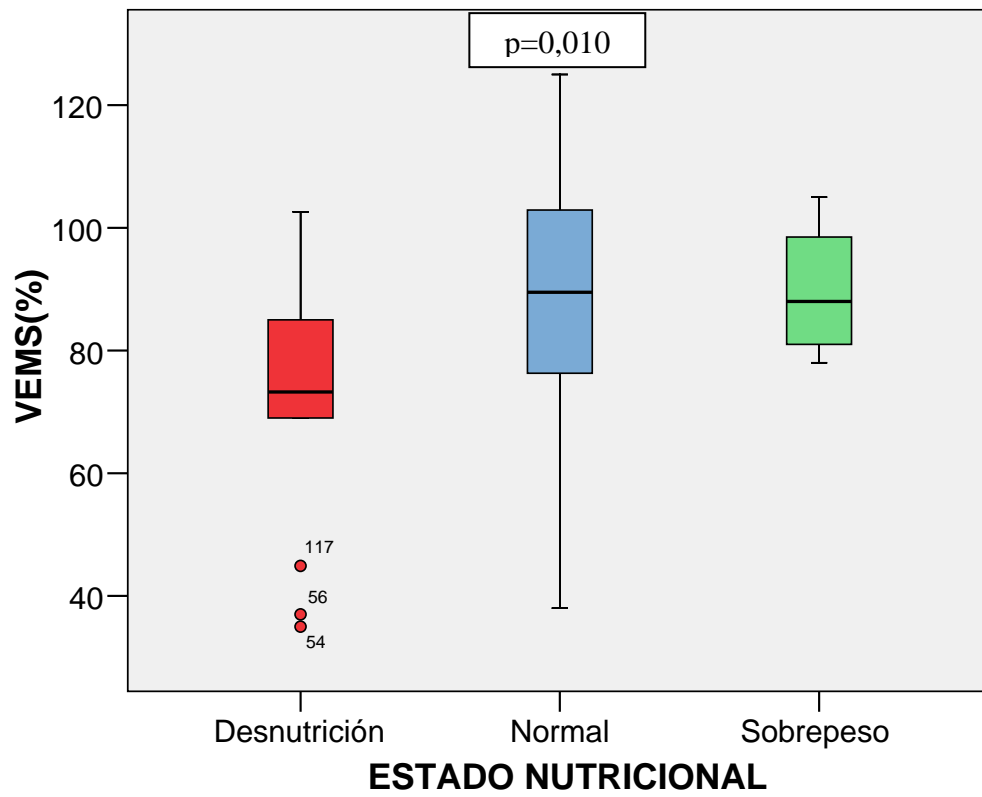
Los pacientes desnutridos tenían peor función pulmonar comparada con el resto en ambas visitas (Tabla VII). Además se observó una tendencia lineal ascendente estadísticamente significativa entre el VEMS ($p=0,010$), FEV_{25-75} ($p=0,004$) y CV ($p=0,003$) y el estado nutricional en la visita previa (Figura 4).

	ESTADO NUTRICIONAL			
	DESNUTRIDO	NORMAL	SOBREPESO	P
VEMS (%)				
V0	72 ± 20	89 ± 19**	90 ± 11	0,011
V1	71 ± 23	87 ± 19*	85 ± 10	0,036
FEV₂₅₋₇₅ (%)				
V0	41 ± 24	65 ± 29**	66 ± 19	0,005
V1	39 ± 25	61 ± 28*	60 ± 26	0,053
CV (%)				
V0	77 ± 19	95 ± 17**	99 ± 14*	0,005
V1	77 ± 25	94 ± 17*	84 ± 14	0,010

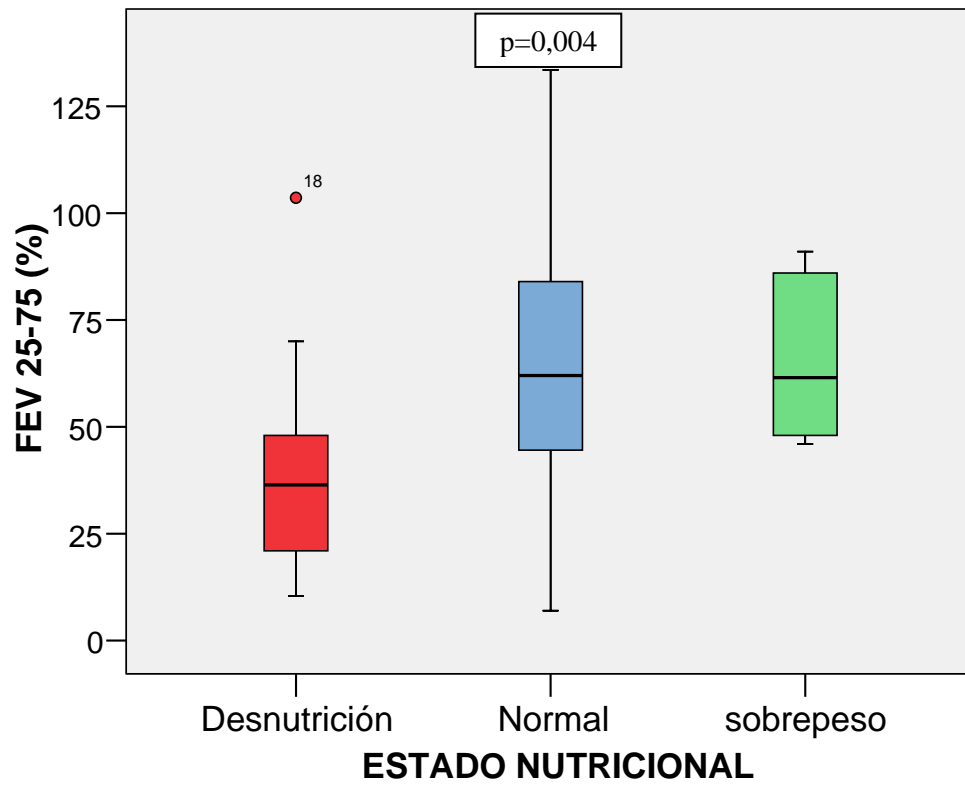
Leyenda: p = nivel de significación ANOVA; * = $p<0,05$ y **= $p<0,01$ en el análisis posthoc de Bonferroni respecto al grupo desnutrido. V0=Visita previa, V1= Visita de selección.

Tabla VII: Estado nutricional y Función pulmonar de los pacientes

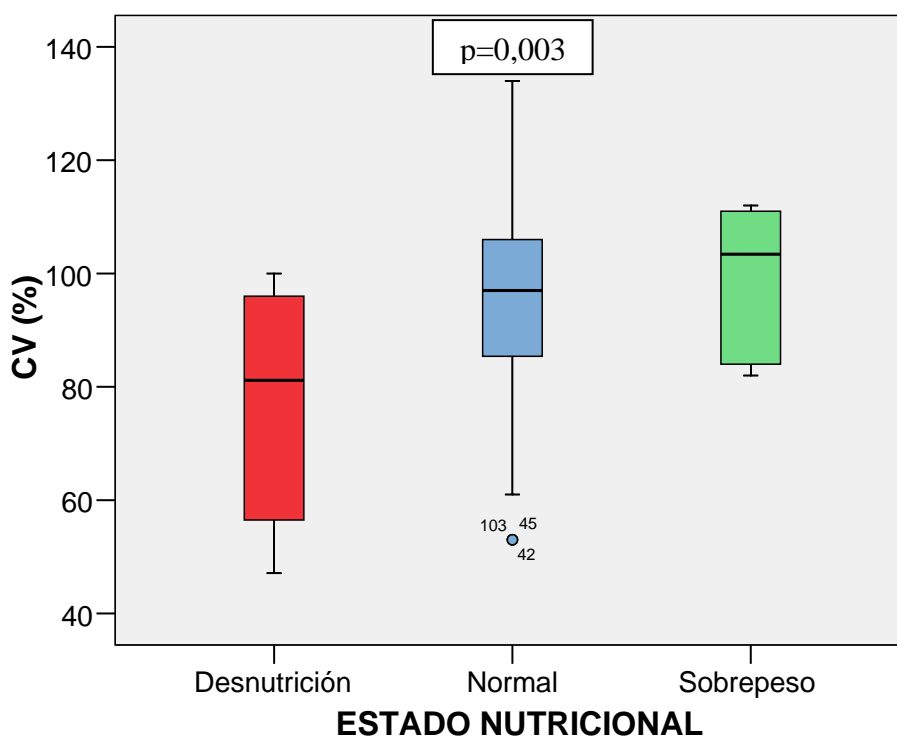
A)



B)



C)



Leyenda: p = nivel de significación prueba de Jonckheere-Terpstra.

Fig.4: Estado nutricional y función pulmonar: VEMS (A), FEV₂₅₋₇₅ (B) y CV (C) de los pacientes estudiados en la visita previa.

Los pacientes desnutridos en la visita previa presentaban una mayor prevalencia de obstrucción pulmonar (tabla VIII) que aquellos con un estado nutricional normal o con sobrepeso ($p=0,009$).

	Obstrucción	Pulmonar	TOTAL
Desnutrición	No obstrucción (VEMS ≥ 80)	Obstrucción (VEMS < 80)	
Si	5 (35.7%)	9 (64.3%)	14
No	68 (74.7%)	23 (25.3%)	91
TOTAL	73	32	105

Tabla VIII: Estado nutricional y prevalencia de obstrucción pulmonar.

Cuando se analizó la relación entre los datos antropométricos y los de función pulmonar, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre el IMC y los 3 parámetros de función pulmonar estudiados: VEMS, FEV₂₅₋₇₅ y CV en ambas visitas (tabla IX y X).

		IMC(DS)	Peso (DS)	Talla (DS)
VEMS (%)	C.P	0,302	0,194	0,141
	Sig.	0,002	0,058	0,156
FEV₂₅₋₇₅ (%)	C.P	0,239	0,205	0,154
	Sig.	0,015	0,045	0,121
CV (%)	C.P	0,310	0,180	0,098
	Sig.	0,001	0,077	0,323

Leyenda:DS=desviación típica; C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación.

Tabla IX: Correlaciones entre antropometría y función pulmonar en la visita previa.

		IMC(DS)	Peso (DS)	Talla (DS)
VEMS (%)	C.P	0,222	0,176	0,134
	Sig.	0,025	0,090	0,178
FEV₂₅₋₇₅ (%)	C.P	0,261	0,156	0,161
	Sig.	0,008	0,135	0,107
CV (%)	C.P	0,242	0,105	0,089
	Sig.	0,014	0,314	0,375

Leyenda:DS=desviación típica; C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación.

Tabla X: Correlaciones entre antropometría y función pulmonar en la visita de selección.

Al analizar los datos antropométricos de los pacientes en las 2 visitas realizadas, se observó como con un seguimiento medio de $8,8 \pm 3,3$ meses, un 12% de los pacientes había perdido peso, el 27% se mantenían igual y el 61% habían ganado peso en relación a la visita previa. El incremento medio de peso fue de $0,21 \pm 0,31$ kg/mes (rango entre -0,74 y 1,3).

Los pacientes que habían experimentado ganancia de peso tenían mejor función pulmonar y además habían incrementado su VEMS comparado con los que habían perdido peso (figura 5 y 6). No se encontraron diferencias con el resto de parámetros de función pulmonar.

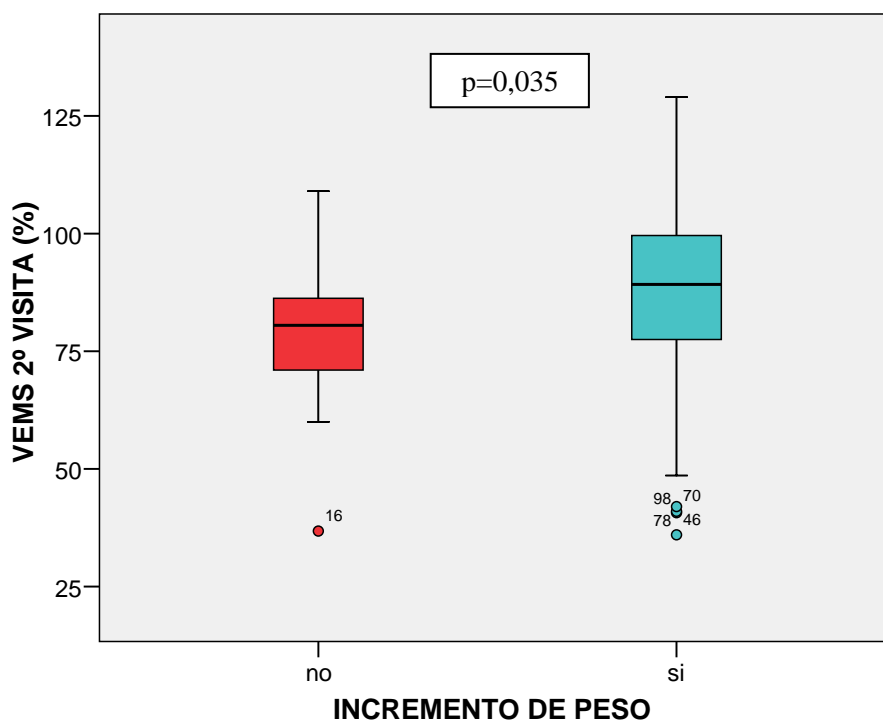


Fig. 5: VEMS en la vista de selección (2º visita) de los pacientes clasificados según hayan ganado o perdido peso entre las 2 visitas realizadas.

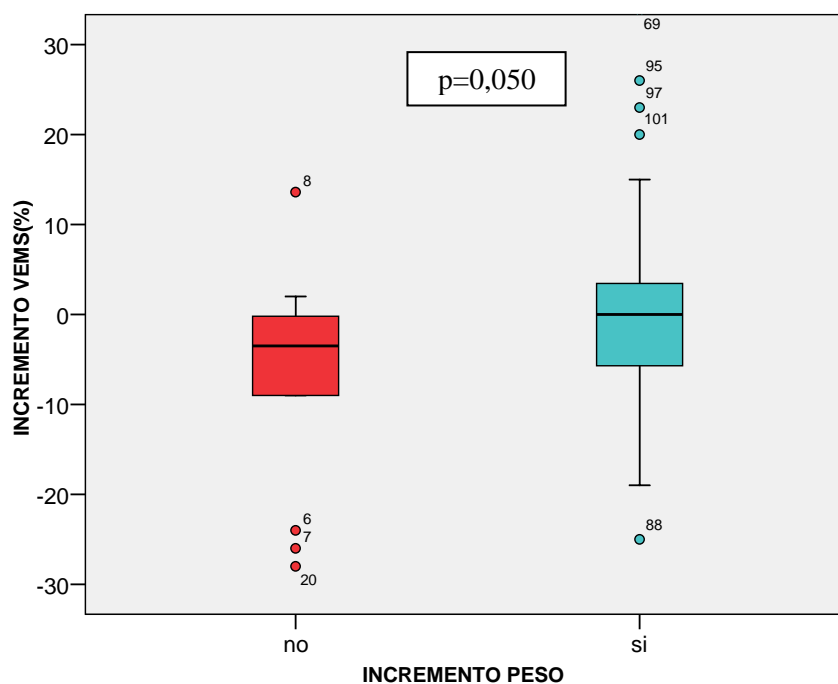


Fig. 6: Incremento de VEMS de los pacientes clasificados según hayan ganado o perdido peso entre las 2 visitas realizadas.

Los pacientes que disminuyeron su IMC en la visita de selección respecto a la visita previa, presentaron un descenso medio en todos los parámetros de función pulmonar: VEMS, CV y FEV₂₅₋₇₅ comparados con aquellos que incrementaron su IMC (tabla XI).

	Disminución IMC	Incremento IMC	p
Δ VEMS (%)	-4 ± 9	1 ± 11	0,041
Δ CV (%)	-5 ± 8	-1 ± 14	0,027
Δ FEV₂₅₋₇₅ (%)	-6 ± 13	1 ± 13	0,022

Leyenda: Δ= Incremento de función pulmonar entre las 2 visitas.

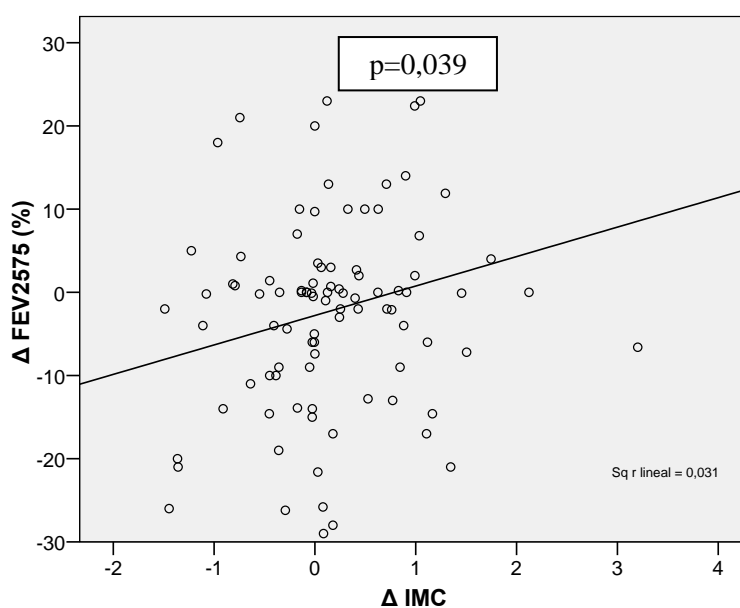
Tabla XI: Incremento medio de la función pulmonar de los pacientes divididos según hayan incrementado o disminuido su IMC en la visita de selección.

Se observó una correlación de carácter positivo entre el incremento del IMC y el incremento de los distintos parámetros de función pulmonar, aunque sólo alcanzó niveles de significación estadística con el FEV₂₅₋₇₅ (Figura 7). Las correlaciones entre los cambios en la función pulmonar y datos antropométricos de ambas visitas se detallan en la tabla XII.

		Δ IMC	Δ Peso (kg/mes)
Δ VEMS (%)	C.P	0,117	0,061
	Sig.	0,249	0,549
Δ FEV ₂₅₋₇₅ (%)	C.P	0,207	0,153
	Sig.	0,039	0,129
Δ CV (%)	C.P	0,167	0,074
	Sig.	0,097	0,462

Leyenda: C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación. Δ = Incremento entre las 2 visitas.

Tabla XII: Correlaciones entre el incremento de peso e IMC con la diferencia de función pulmonar entre las 2 visitas analizadas.



Leyenda: Δ = Incremento entre las 2 visitas.

Fig.7: Correlación entre el incremento de IMC y de FEV₂₅₋₇₅ entre las dos visitas.

-4 SOBREPESO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Los 6 pacientes con sobrepeso en la visita de selección tenían unas edades comprendidas entre los 11 y 26 años con una media de $16,7 \pm 5,1$ años. Tres eran varones y 5 presentaban la mutación F508del (3 homocigotos y 2 heterocigotos), todo ello en proporción semejante a los otros dos grupos nutricionales. Sin embargo, la proporción de enfermos con suficiencia pancreática exocrina (3 de los 6; 50%) era superior al resto ($p = 0,003$). Solamente un paciente con sobrepeso tenía alteración del metabolismo glucídico, en forma de alteración de la glucemia basal.

Los pacientes con sobrepeso presentaron valores significativamente más altos de insulinemia basal, insulinemia a los 120 minutos, pico de insulinemia, HOMA y ABC insulina que los pacientes desnutridos y con estado nutricional normal, respectivamente (Tabla XIII). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados con el resto de factores de riesgo cardiovascular analizados.

	ESTADO NUTRICIONAL		
	SOBREPESO	NORMAL	DESNUTRIDO
TAS (mm Hg)	112 ± 5	107 ± 11	98 ± 18
TAD (mm Hg)	57 ± 7	57 ± 10	59 ± 12
Colesterol (mg/dl)	139 ± 38	130 ± 27	129 ± 35
Triglicéridos (mg/dl)	69 ± 33	78 ± 33	72 ± 43
PCR (mg/dl)	0,62 ± 0,55	0,69 ± 0,96	1,22 ± 1,33
Hb A1C (%)	5,7 ± 0,8	5,6 ± 1,1	5,5 ± 1,1
Glucemia basal (mg/dl)	91 ± 11	91 ± 13	85 ± 15
Glucemia 120 min. (mg/dl)	111 ± 19	128 ± 48	161 ± 70
Insulinemia basal (mUI/ml)	17 ± 15	7 ± 5**	7 ± 4*
Insulinemia 120 min.(mUI/ml)	82 ± 62	42 ± 34*	40 ± 23*
Índice HOMA	3,7 ± 2,7	1,5 ± 1,2**	1,6 ± 1,2*
ABC glucemia(mg/dl/120min)	274 ± 42	288 ± 69	301 ± 79
ABC insulinemia (mUI/ml/120 min)	149 ± 121	71 ± 47**	46 ± 21**
Glucemia, Pico (mg/dl)	170 ± 44	181 ± 46	185 ± 66
Pico Insulinemia (mUI/ml)	110 ± 81	61 ± 40*	36 ± 16**
Pico Insulinemia (minutos)	75 ± 37	89 ± 27	100 ± 25

*Leyenda: TAS= Tensión arterial sistólica; TAD= Tensión arterial diastólica; PCR=proteína C reactiva; ABC= área bajo la curva; * = $p < 0,05$; **= $p < 0,01$ en el análisis posthoc de bonferroni respecto al grupo sobrepeso.*

Tabla XIII: Valores de resistencia insulínica y otros factores de riesgo cardiovascular clasificados según el estado nutricional.

Al analizar la relación existente entre IMC y los distintos factores de riesgo cardiovascular, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre el IMC expresado en desviaciones estándar y la tensión arterial sistólica, el índice HOMA, la insulina basal y el área bajo la curva de insulina en la sobrecarga oral de glucosa (Tabla XIV). Por el contrario se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre los valores de glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa y la hemoglobina glicosilada (Tabla XIV).

		IMCDS			IMCDS
TAS (mm Hg)	C.P	0,249	Homa	C.P	0,218
	Sig.	0,023		Sig.	0,031
TAD (mm Hg)	C.P	-0,049	G. Basal (mg/dl)	C.P	0,041
	Sig.	0,663		Sig.	0,682
Trigliceridos(mg/dl)	C.P	0,118	G. 120' (mg/dl)	C.P	-0,325
	Sig.	0,213		Sig.	0,000
Colesterol (mg/dl)	C.P	0,015	Ins. Basal (mUI/mL)	C.P	0,243
	Sig.	0,874		Sig.	0,003
25 OH Vit D(ng/ml)	C.P	-0,069	Ins. 120' (mUI/mL)	C.P	0,104
	Sig.	0,491		Sig.	0,221
PCR (mg/dl)	C.P	0,111	ABC insulina(mUI/mL)	C.P	0,244
	Sig.	0,193		Sig.	0,005
Hb A1C (%)	C.P	-0,218	ABC glucosa (mg/dl)	C.P	-0,156
	Sig.	0,035		Sig.	0,060

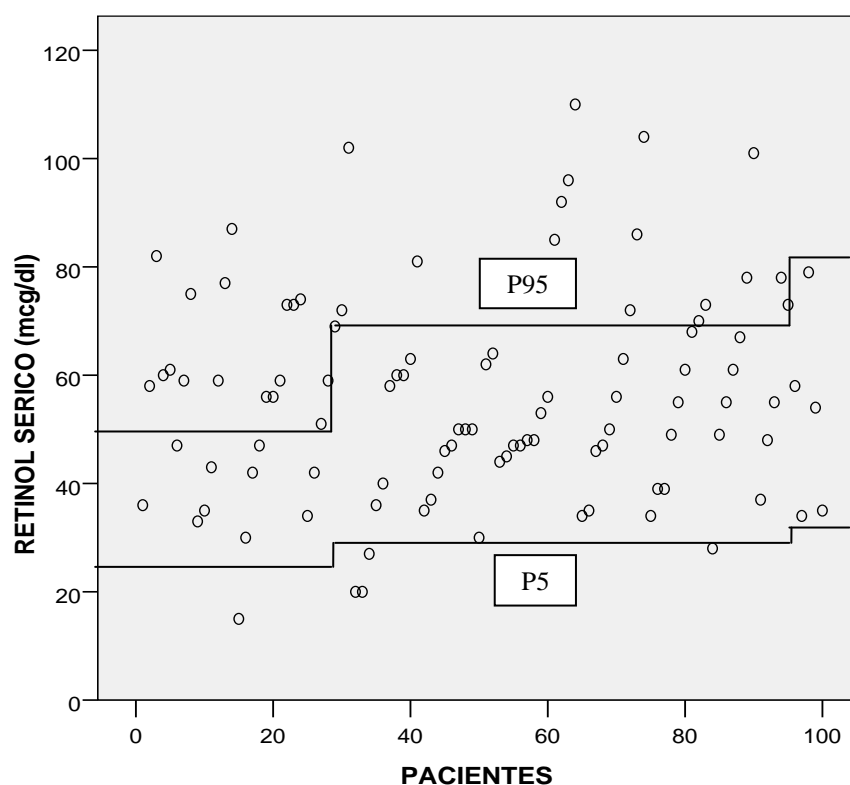
Leyenda: IMCDS= Índice de masa corporal expresado en desviaciones estándar; Sig= nivel de significación. ; C.P. = Correlación de Pearson; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD =Tensión arterial diastólica; vit=vitamina; PCR=proteína C reactiva; HbA1C= hemoglobina glicosilada; G= Glucemia; Ins=Insulina; ABC= área bajo la curva.

Tabla XIV: Correlación entre el índice de masa corporal y los distintos factores de riesgo cardiovascular estudiados

-5 VITAMINAS LIPOSOLUBLES

5.1 Vitamina A:

Al comparar los niveles séricos de retinol con los de la población de referencia (NHANES), un 5% de los participantes eran deficientes en vitamina A, el 62% presentaban niveles dentro del rango de la normalidad y el 33% restante presentaba cifras por encima del p95. En la figura 8 se muestra los niveles de retinol sérico de los pacientes de la muestra.



Leyenda: las líneas horizontales muestran los percentiles 5 (26, 30 y 33 mcg/dl) y 95 (51,70 y 82 mcg/dl) según su edad (6-11 años, 12-19 años y mayores de 19 años respectivamente) de la población de referencia.

Fig. 8: Niveles de retinol sérico de todos los pacientes del estudio.

Los niveles séricos de retinol mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con los niveles séricos de vitamina E. Las correlaciones entre los niveles séricos de vitaminas liposolubles se muestran en la tabla XV.

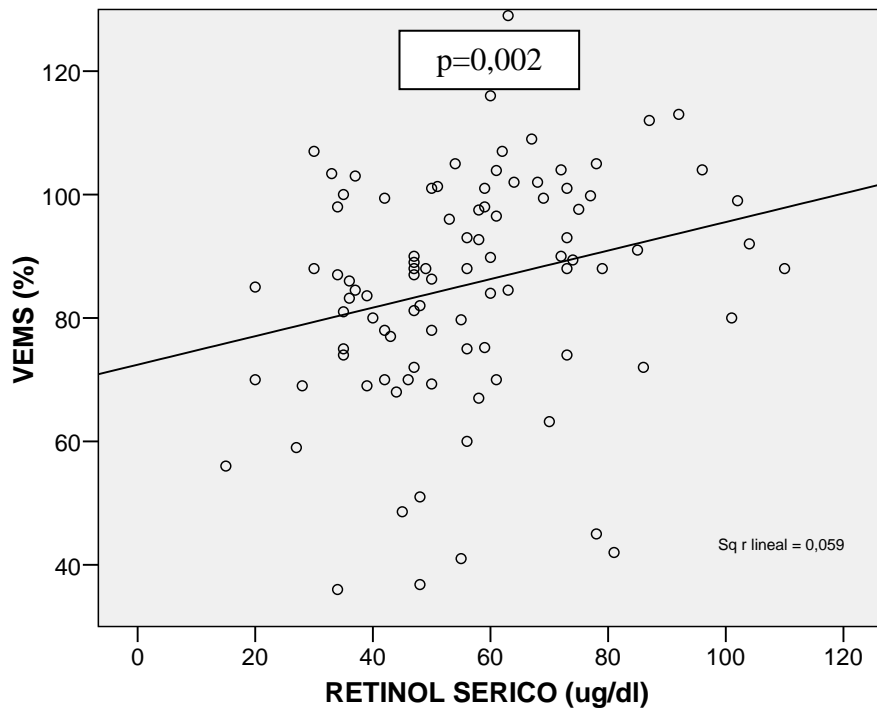
		Retinol (mcg/dl)	25 OH Vit. D (ng/ml)	atocoferol (mcg/ml)	atocoferol /col.(mg/g)
Retinol (mcg/dl)	C.P Sig.		0,068 0,529	0,320 0,001	0,252 0,013
25 OH Vit. D (ng/ml)	C.P Sig.	0,068 0,529		0,370 0,000	0,203 0,049
atocoferol (mcg/ml)	C.P Sig.	0,320 0,001	0,370 0,000		0,889 0,000
atocoferol /col.(mg/g)	C.P Sig.	0,252 0,013	0,203 0,049	0,889 0,000	

Leyenda: vit=vitamina; atocoferol/col=atocoferol/colesterol; C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación. En negro se resaltan las diferencias significativas.

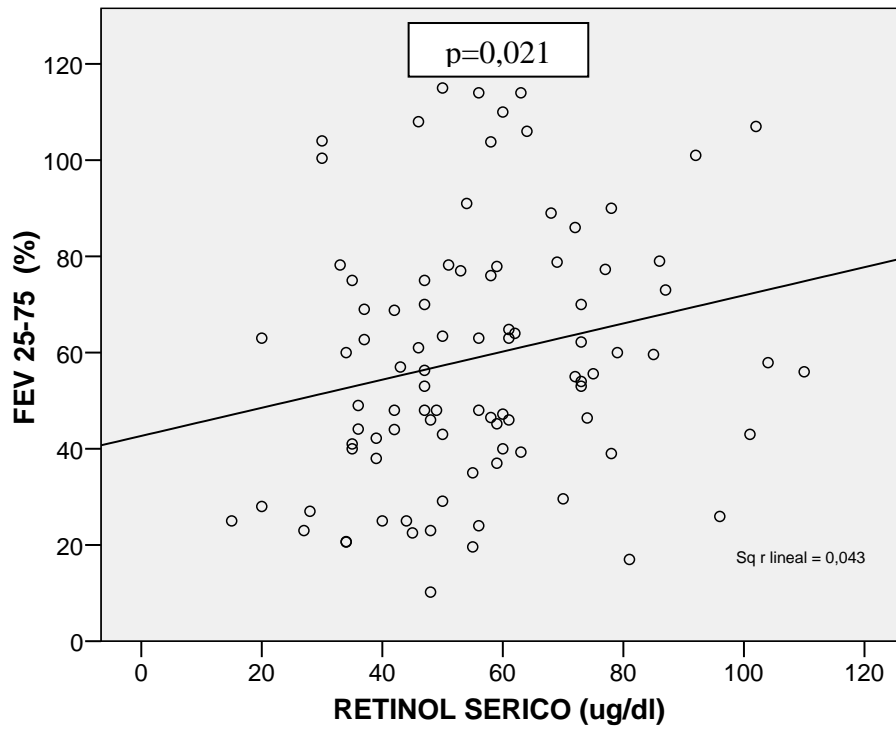
Tabla XV: Correlaciones entre las distintas vitaminas liposolubles entre sí.

Los niveles de retinol sérico se correlacionaban positivamente con el VEMS (C.P. = 0,315 p = 0,002) y el FEV₂₅₋₇₅ (C.P. = 0,24 p = 0,021). No se observó correlación con la CV (Figura 9).

A)



B)



C)

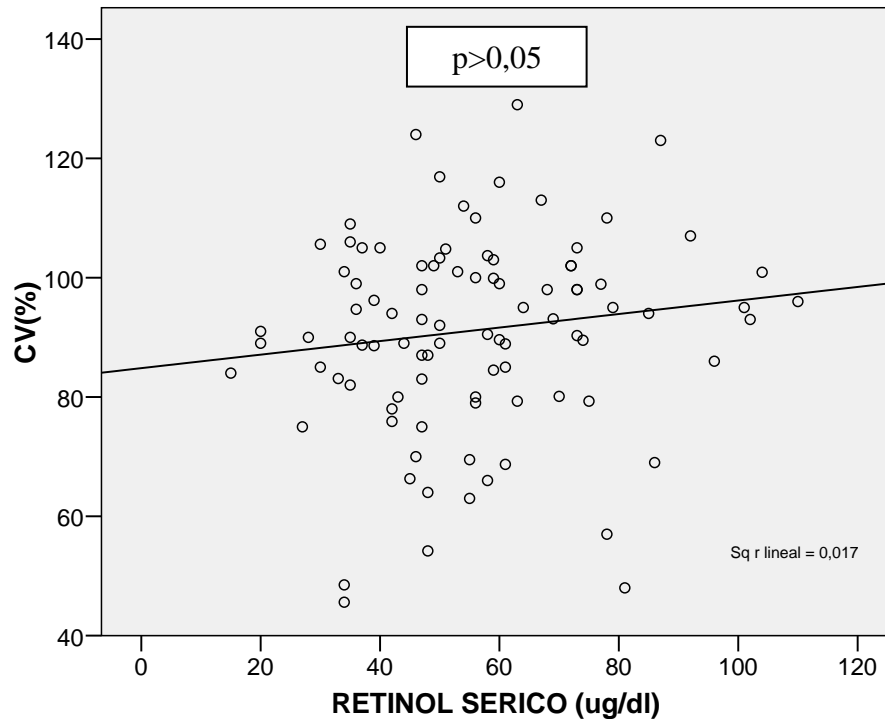
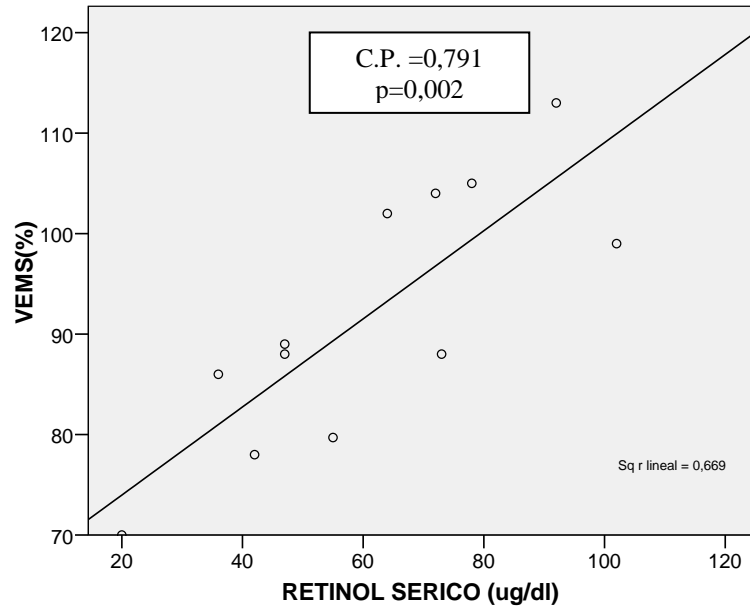


Fig.9: Correlación entre el retinol sérico y los distintos parámetros de función pulmonar: VEMS (A), FEV₂₅₋₇₅ (B), CV (C).

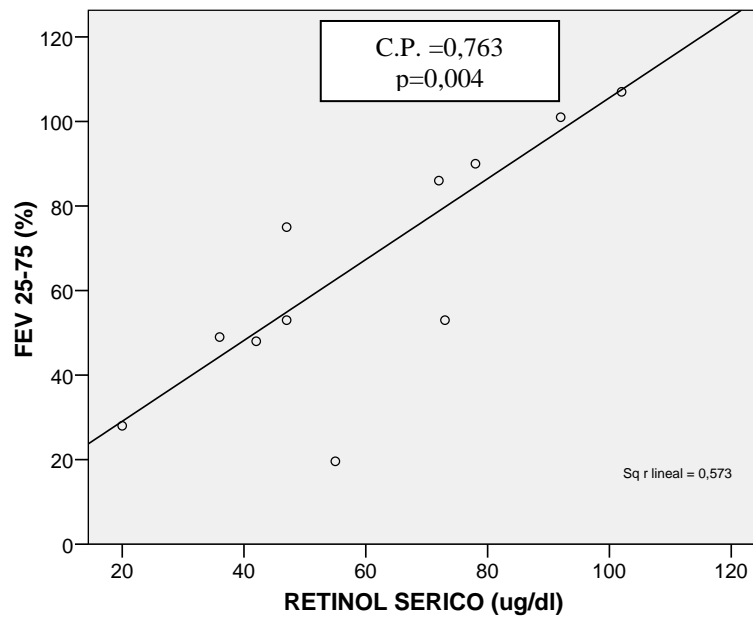
Después de ajustar las diferencias por la función pancreática y el *ratio* α -tocopherol/colesterol, las mismas asociaciones se mantenían entre el retinol sérico y el VEMS ($B = 0,29$ $p = 0,003$) y el FEV₂₅₋₇₅ ($B = 0,393$ $p = 0,008$). En la figura 10 se muestra la correlación entre los niveles séricos de retinol y los distintos parámetros de función pulmonar en los pacientes suficientes pancreáticos.

Tras ajustar por otros parámetros que afectan la función pulmonar como: edad, sexo e IMC DS la correlación entre los niveles de retinol sérico y VEMS se mantenía ($B = 0,212$ $p = 0,028$), no así con el FEV₂₅₋₇₅.

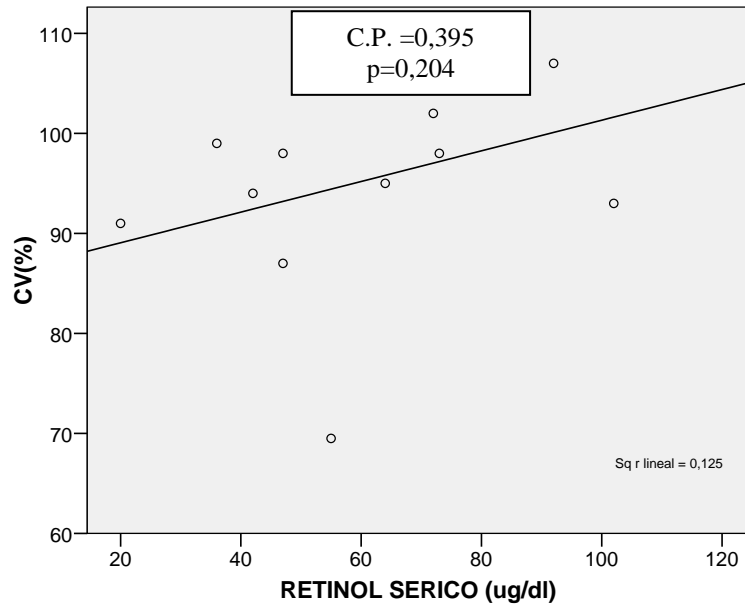
A)



B)



C)



Leyenda: C.P.= Correlación de Pearson; p= nivel de significación.

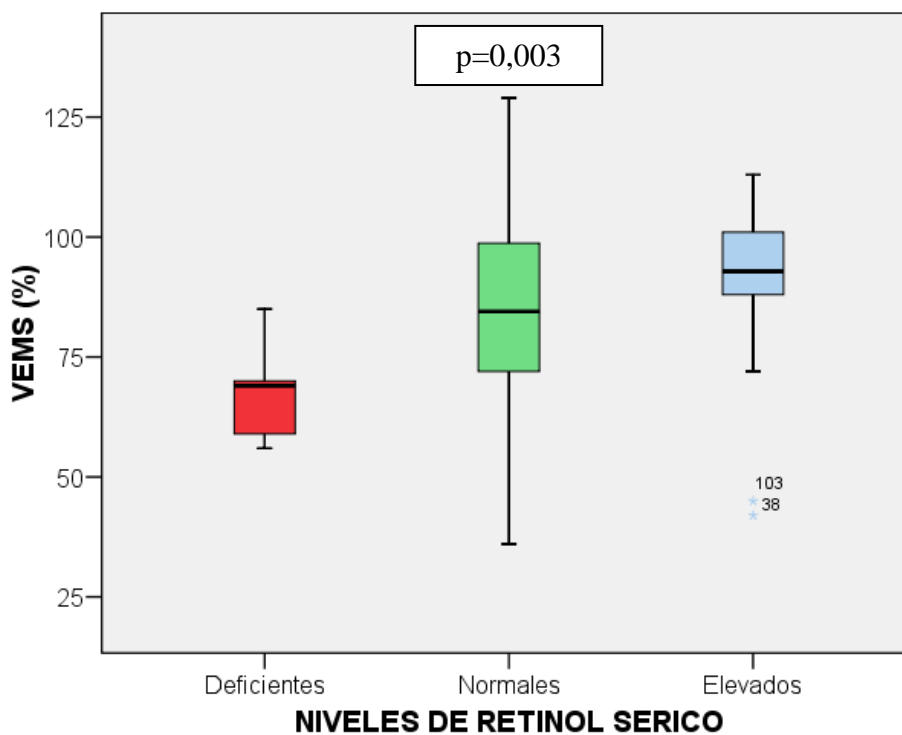
Fig.10: Correlación entre el retinol sérico y los distintos parámetros de función pulmonar: VEMS (A), FEV₂₅₋₇₅ (B), CV (C) en los pacientes suficientes pancreáticos.

Los pacientes con déficit de vitamina A tenían valores medios de VEMS significativamente más bajos que los pacientes con niveles elevados de vitamina A (Tabla XVI). Además se observó una tendencia lineal ascendente estadísticamente significativa entre el VEMS y las distintas categorías de pacientes clasificadas según sus niveles de retinol sérico (figura 11). No se encontraron diferencias con otros parámetros de función pulmonar como el FEV₂₅₋₇₅ y CV, ni con las transaminasas, el fosforo y la parathormona.

NIVELES DE RETINOL SERICO				
	DEFICIENTES	NORMALES	ELEVADOS	P
VEMS (%)	68 ± 11	84 ± 20	91 ± 16*	0,006
FEV₂₅₋₇₅ (%)	33 ± 17	59 ± 30	60 ± 21	0,098
CV (%)	86 ± 7	90 ± 19	93 ± 16	0,403
AST(UI/ml)	34 ± 5	30 ± 11	28 ± 7	0,138
ALT (UI/ml)	32 ± 6	29 ± 16	31 ± 12	0,234
FA (UI/l)	220 ± 92	204 ± 98	216 ± 85	0,503
Calcio (mg/dl)	9,2 ± 0,3	9,4 ± 0,4	9,9 ± 0,3*	0,001
Fosforo (mg/dl)	4,8 ± 0,7	4,7 ± 0,7	4,7 ± 0,6	0,867
PTH (pg/mL)	37 ± 20	41 ± 18	43 ± 19	0,830

Leyenda: p: nivel de significación (ANOVA); *=p<0,05 en el análisis posthoc de bonferroni respecto al grupo deficientes; PTH=parathormona.

Tabla XVI: Función pulmonar y otros datos bioquímicos de los pacientes clasificados según sus niveles de retinol sérico.



Leyenda: p= nivel de significación prueba de Jonckheere-Terpstra.

Fig.11: Distribución de los valores de VEMS en función de los niveles de retinol sérico.

Los pacientes con niveles de retinol sérico por debajo del percentil 5, presentaban una mayor prevalencia de obstrucción pulmonar que el resto. (Tabla XVII, (p=0,030).

Niveles de retinol sérico	Obstrucción pulmonar		Total
	no obstrucción (VEMS ≥ 80)	Obstrucción (VEMS < 80)	
Deficiente	1 (20%)	4 (80%)	5
Resto	62 (72%)	24 (28%)	86
Total	63	28	91

Tabla XVII: Numero y proporción de pacientes con obstrucción pulmonar clasificados según sus niveles séricos de retinol.

5.2 Vitamina D:

El 47% de los pacientes tenían niveles de vitamina D por debajo del umbral de normalidad (30 ng/ml). Dicho grupo de pacientes estaba compuesto por pacientes con niveles de vitamina D insuficientes (20 - 30 ng/ml), un 26%, y por pacientes con deficiencia de Vitamina D (<20 ng/ml), un 21% adicional. Los niveles séricos de vitamina D de los pacientes del estudio se representan en las figura 12.

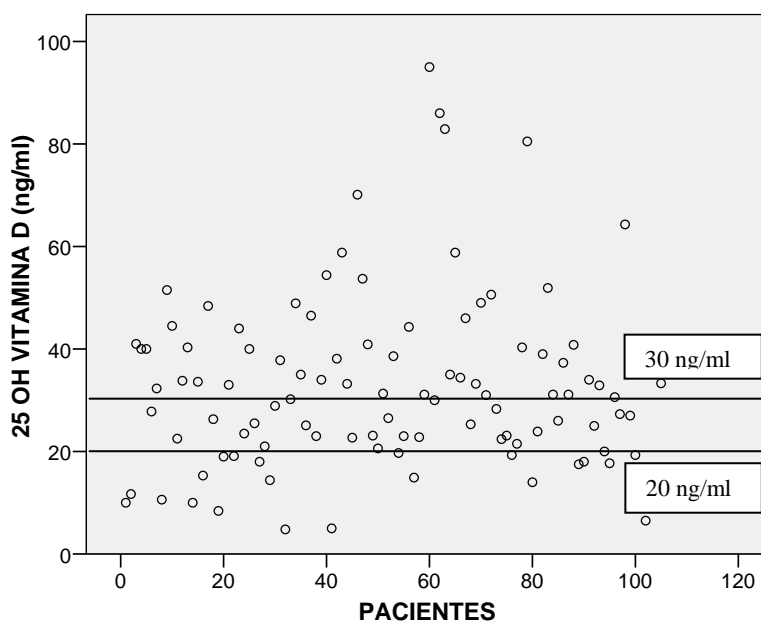


Fig. 12: Niveles séricos de 25 OH Vitamina D de los pacientes.

No se encontró correlación entre los niveles séricos de 25 OH vitamina D con los distintos parámetros de función pulmonar analizados. Asimismo, tampoco se observaron diferencias de función pulmonar entre los pacientes con niveles normales, deficientes o insuficientes de vitamina D (Tablas XVIII y XIX).

		VEMS (%)	FEV₂₅₋₇₅ (%)	CV (%)
25 OH Vitamina D (ng/ml)	C.P	-0,018	0,072	-0,038
	Sig.	0,868	0,505	0,720

Leyenda: C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación.

Tabla XVIII: Correlación entre los niveles séricos de 25 OH Vitamina D y función pulmonar.

	NIVELES DE 25 OH VITAMINA D			P
	NORMALES	INSUFICIENTES	DEFICIENTES	
VEMS (%)	86 ± 17	89 ± 19	88 ± 19	0,593
FEV₂₅₋₇₅ (%)	61 ± 30	62 ± 25	60 ± 22	0,789
CV (%)	92 ± 17	95 ± 18	99 ± 22	0,343

Tabla XIX: Función pulmonar de los pacientes clasificados según sus niveles de 25 OH vitamina D.

Los pacientes con niveles de vitamina D por debajo de 30 ng/ml presentaban peor función pancreática exocrina, mayor insulinemia en ayunas y niveles más bajos de vitamina E y colesterol. No se observaron diferencias significativas en el resto de variables analizadas (Tabla XX).

	NIVELES VITAMINA D		
	INSUFICIENTES	NORMALES	P
Elastasa fecal (mcg/gr)	3 ±7	114 ±197	0,004
Dosis lipasa (U/kg)	4390 ± 2200	3606 ±2485	0,096
Dosis vitamina D (U/día)	1061 ± 377	1069 ± 667	0,940
IMC (DS)	-0,30± 0,85	-0,39 ± 0,89	0,611
Retinol sérico (mcg/dl)	53 ± 19	55 ± 19	0,593
atocoferol (mcg/ml)	7,8 ± 3,2	10,2 ± 4,4	0,003
atocoferol/col (mg/g)	6,5 ± 3,1	7,5 ± 2,2	0,093
TAS (mmHg)	105 ±13	105 ±13	0,915
TAD (mmHg)	56 ±8	59 ±11	0,261
PCR (mg/dl)	0,71 ± 1,21	0,75± 0,85	0,838
Colesterol (mg/dl)	123± 25	137± 32	0,018
Triglicéridos (mg/dl)	85 ± 37	74 ± 34	0,104
HbA1C (%)	5,60 ± 1,26	5,65 ± 0,85	0,638
Glucemia basal(mg/dl)	88 ± 12	92 ±13	0,047
Glucemia 120' (mg/dl)	129 ±45	137 ±58	0,471
ABC Glucemia(mg/dl)	287± 66	297± 75	0,308
Insulina basal (mUI/mL)	8,89± 8,32	5,89± 4,18	0,038
Insulina 120'(mUI/mL)	39,20± 36,29	49,07 ±37,12	0,234
ABC Insulina (mUI/mL)	70,08± 67,98	72,75± 50,49	0,206
HOMA	1,89± 1,66	1,36± 1,03	0,091

Leyenda: DS: desviación típica; atocoferol/col=atocoferol/colesterol; p= nivel de significación; ABC= área bajo la curva IMC= Índice de masa corporal; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD =Tensión arterial diastólica; HbA1C= hemoglobina glicosilada.

Tabla XX. Datos antropométricos, función pancreática, vitaminas y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes clasificados según sus niveles séricos de vitamina D.

Se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y el colesterol, la glucemia basal y la proteína C reactiva (Tabla XXI). El resto de correlaciones con otros factores de riesgo cardiovascular estudiados se resumen en la tabla XXI.

		25 OH Vit. D (ng/ml)			25 OH Vit. D (ng/ml)
TAS (mm Hg)	C.P	0,028	G. Basal (mg/dl)	C.P	0,226
	Sig.	0,819		Sig.	0,030
TAD (mm Hg)	C.P	0,045	G. 120' (mg/dl)	C.P	-0,083
	Sig.	0,715		Sig.	0,450
Trigliceridos (mg/dl)	C.P	-0,137	Ins. Basal (mUI/mL)	C.P	-0,202
	Sig.	0,169		Sig.	0,060
Colesterol (mg/dl)	C.P	0,244	Ins. 120' (mUI/mL)	C.P	0,217
	Sig.	0,013		Sig.	0,052
PCR (mg/dl)	C.P	0,279	ABC insulina (mUI/mL)	C.P	0,147
	Sig.	0,013		Sig.	0,203
Hb A1C (%)	C.P	0,213	ABC glucosa (mg/dl)	C.P	-0,146
	Sig.	0,050		Sig.	0,186
Homa	C.P	-0,146			
	Sig.	0,178			

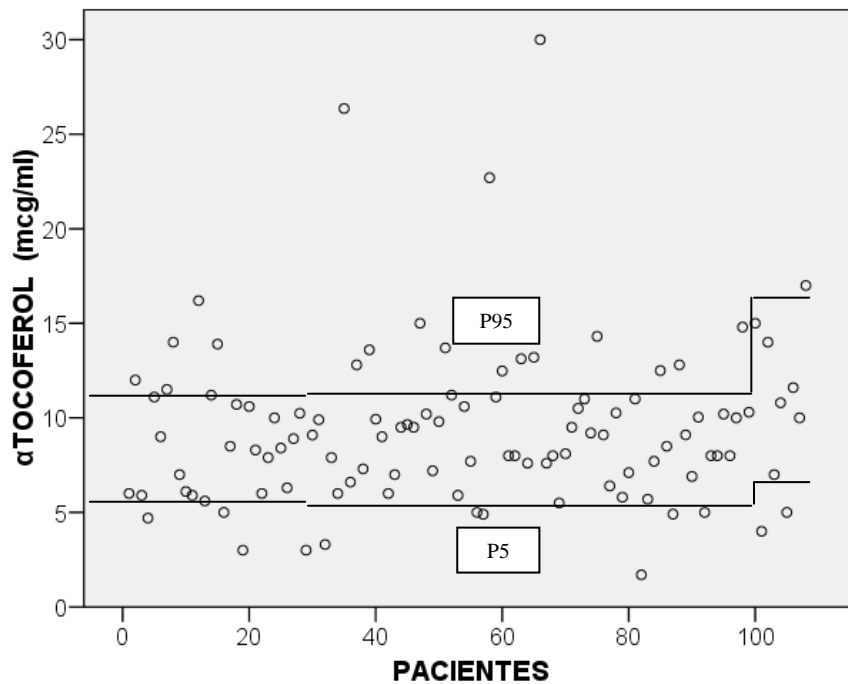
Leyenda: Sig= nivel de significación. ; C.P. = Correlación de Pearson; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD =Tensión arterial diastólica; PCR = Proteína C reactiva; vit=vitamina; HbA1C= hemoglobina glicosilada; G= Glucemia; Ins=Insulina; ABC= área bajo la curva. En negro se resaltan las diferencias significativas.

Tabla XXI: Correlación entre los niveles séricos de vitamina D y los distintos factores de riesgo cardiovascular estudiados.

5.3 Vitamina E:

El 11 % de los pacientes presentaban cifras de α -tocoferol sérico por debajo del P5 para su edad y sexo, el 69% tenían cifras normales y el 20% valores elevados. Al analizar la *ratio* α -tocoferol/colesterol el 22% tenían valores inferiores a 5,4 mg/g. En las figuras 13 se representan los valores séricos de vitamina E en los pacientes analizados.

A)



Leyenda: las líneas horizontales muestran los percentiles 5 (5,6; 5,3 y 6,3 mcg/ml) y 95 (11,1; 11,4 y 17,4 mcg/ml) según su edad (6-11 años, 12-19 años y mayores de 19 años respectivamente) de la población de referencia.

B)

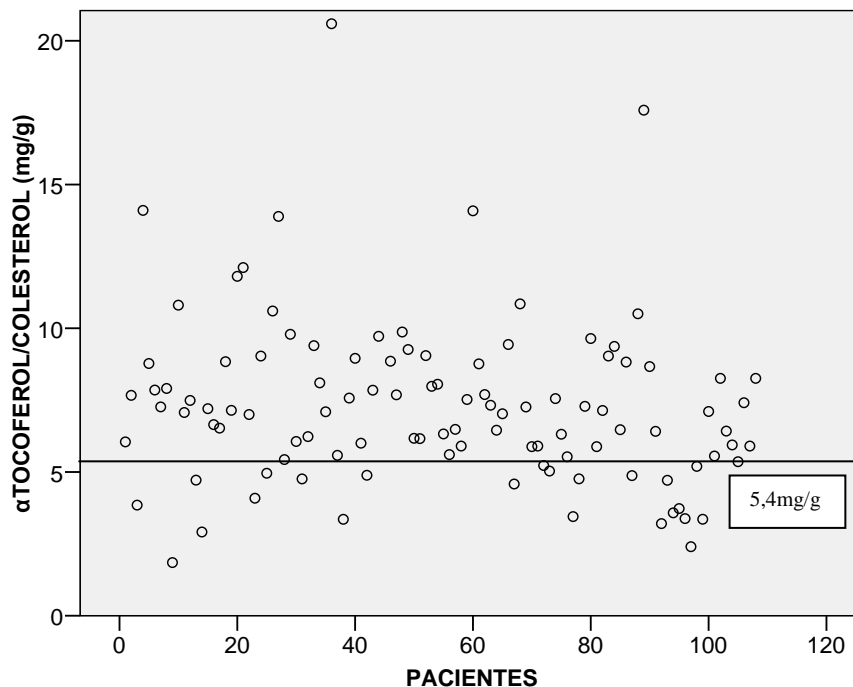
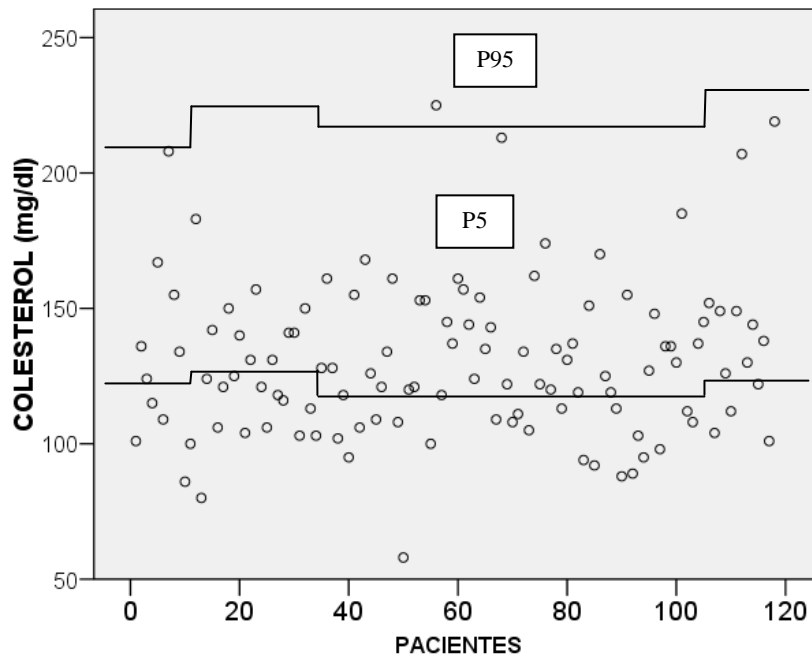


Fig. 13: Niveles de séricos de vitamina E de los pacientes expresados como α tocoferol (A) y *ratio* α -tocoferol/colesterol (B).

Los valores de colesterol total de los pacientes oscilaban entre 58 y 225 con una media de 130 ± 29 mg/dl. El 37 % de los pacientes presentaban cifras de colesterol por debajo del P5 para su edad y sexo, el 62% tenían cifras normales y el 1% valores elevados (Figura 14).



Leyenda: las líneas horizontales muestran los percentiles 5 (126; 131; 118 y 129 mg/dl) y 95 (209; 222 ; 217 y 241 mg/dl) según su edad (6-8 años, 9-11 años, 12-19 años y mayores de 19 años respectivamente) de la población de referencia NHANES.

Fig. 14: Niveles de colesterol total de todos los pacientes de la muestra.

No se observó correlación entre los niveles séricos de vitamina E con los distintos parámetros de función pulmonar analizados, ni diferencias de función pulmonar entre los pacientes clasificados según sus niveles de vitamina E (tablas XXII y XXIII).

		VEMS (%)	FEV₂₅₋₇₅ (%)	CV (%)
α-tocoferol sérico (mcg/ml)	C.P	-0,008	-0,038	0,063
	Sig.	0,941	0,711	0,545
α-tocoferol/colesterol (mg/g)	C.P	-0,089	-0,055	-0,045
	Sig.	0,390	0,597	0,662

Leyenda: C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación.

Tabla XXII: Correlación entre los niveles séricos de vitamina E y función pulmonar.

	Niveles de α-tocoferol sérico				Niveles de α-tocoferol/colesterol		
	Deficiente (<P5)	Normal (P5-P95)	Elevado (>P95)	p	Deficiente <5,4mg/g	Normal \geq 5,4mg/g	p
VEMS (%)	80 \pm 17	90 \pm 16	85 \pm 26	0,186	85 16	87 \pm 21	0,722
FEV₂₅₋₇₅ (%)	52 \pm 22	65 \pm 28	62 \pm 34	0,870	53 \pm 23	60 \pm 29	0,375
CV (%)	96 \pm 17	95 \pm 16	95 \pm 22	0,477	90 \pm 15	92 \pm 19	0,477

Tabla XXIII: Función pulmonar de los pacientes clasificados según sus niveles séricos de vitamina E.

Se observó una correlación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles séricos de α -tocoferol y los niveles de insulina basal, el índice HOMA y las transaminasas así como, una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles de colesterol y la dosis de vitamina E recibida. El resto de correlaciones con otros factores de riesgo cardiovascular estudiados se resumen en la tabla XXIV.

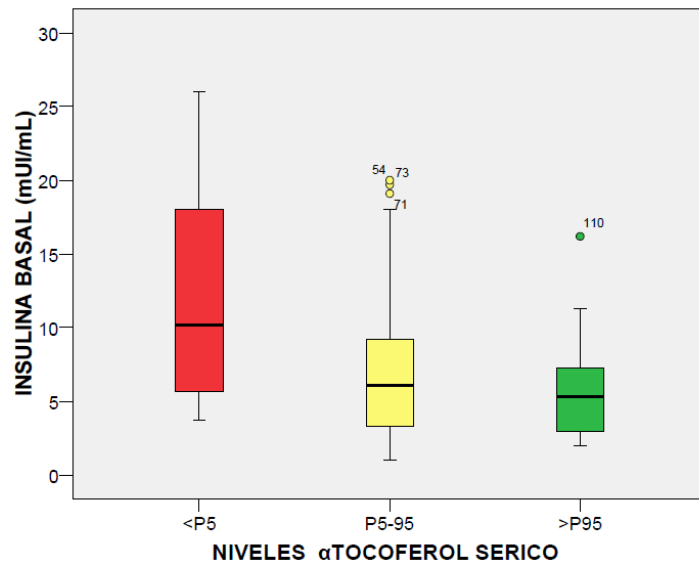
		α-tocoferol (mcg/ml)			α-tocoferol (mcg/ml)
Elastasa (mg/g)	C.P	0,173	G. Basal (mg/dl)	C.P	0,031
	Sig.	0,167		Sig.	0,761
Dosis vit. E (U/día)	C.P	0,313	G. 120' (mg/dl)	C.P	-0,147
	Sig.	0,001		Sig.	0,163
Triglicéridos (mg/dl)	C.P	0,060	Ins. Basal (mUI/mL)	C.P	-0,227
	Sig.	0,544		Sig.	0,030
Colesterol (mg/dl)	C.P	0,451	Ins. 120' (mUI/mL)	C.P	0,070
	Sig.	0,000		Sig.	0,520
TAS (mm Hg)	C.P	0,087	ABC insulina (mUI/mL)	C.P	0,035
	Sig.	0,456		Sig.	0,755
TAD (mm Hg)	C.P	-0,083	ABC glucosa (mg/dl)	C.P	-0,090
	Sig.	0,483		Sig.	0,399
ALT (UI/ml)	C.P	-0,175	Homa	C.P	-0,226
	Sig.	0,071		Sig.	0,030
AST (UI/ml)	C.P	-0,228	Hb A1C (%)	C.P	0,023
	Sig.	0,018		Sig.	0,829
FA (UI/ml)	C.P	-0,227	PCR (mg/dl)	C.P	0,207
	Sig.	0,019		Sig.	0,060

Leyenda; C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación; vit= vitamina; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD =Tensión arterial diastólica; ALT= glutámico piruvico transaminasa; AST= aspartato aminotransferasa; FA= Fosfatasa Alcalina; G= Glucemia; Ins=Insulina; ABC= área bajo la curva; HbA1C= hemoglobina glicosilada; PCR = Proteína C reactiva. En negro se resaltan las diferencias significativas.

Tabla XXIV Correlación entre los niveles séricos de vitamina E y distintas variables incluyendo: transaminasas, función pancreática y factores de riesgo cardiovascular.

Los pacientes con niveles de α -tocoferol sérico por encima del percentil 95 para su edad y sexo presentaron niveles más bajos de insulina basal e índice HOMA que los pacientes con α -tocoferol sérico por debajo del percentil 5, rozando en ambos casos la significación estadística: $5,78 \pm 3,6$ vs $12,45 \pm 8,8$ mUI/mL ($p=0,059$) y $1,27 \pm 0,87$ vs $2,66 \pm 1,99$ ($p=0,072$) respectivamente. En la figura 15 se muestran los valores de Insulina basal e índice HOMA de los pacientes según sus niveles séricos de α -tocoferol.

A)



B)

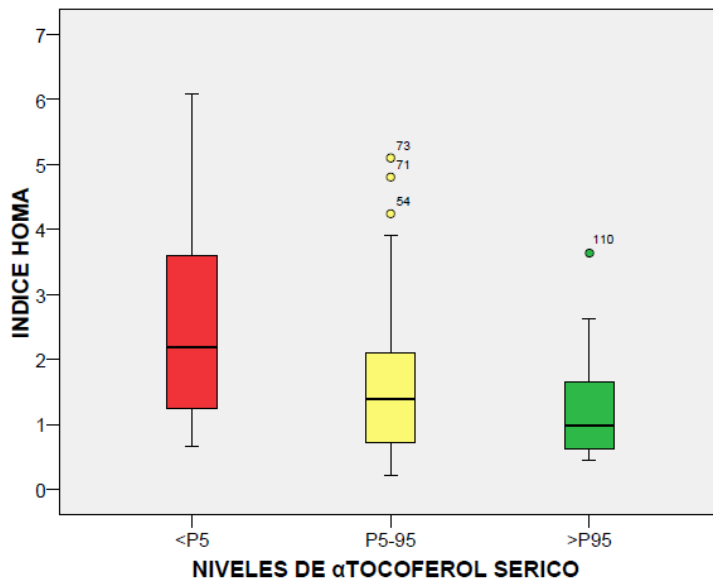


Fig. 15 Niveles medios de insulina basal (A) e índice HOMA (B) de los pacientes clasificados según sus niveles séricos de α -tocoferol.

Nuestros pacientes presentaron una correlación negativa y estadísticamente significativa entre el *ratio* tocoferol/colesterol y las transaminasas así como, una correlación positiva y significativa con la PCR y la dosis de vitamina E recibida (Tabla XXV).

		α-tocoferol/ colesterol (mg/g)			α-tocoferol/ colesterol (mg/g)
Elastasa (mg/g)	C.P	0,023	G. Basal (mg/dl)	C.P	0,030
	Sig.	0,856		Sig.	0,771
Dosis vitamina E (U/día)	C.P	0,298	G. 120' (mg/dl)	C.P	-0,125
	Sig.	0,003		Sig.	0,241
Triglicéridos (mg/dl)	C.P	0,009	Ins. Basal (mUI/mL)	C.P	-0,145
	Sig.	0,929		Sig.	0,171
Colesterol (mg/dl)	C.P	-0,063	Ins. 120' (mUI/mL)	C.P	-0,009
	Sig.	0,521		Sig.	0,978
TAS (mm Hg)	C.P	0,199	ABC insulina (mUI/mL)	C.P	-0,048
	Sig.	0,089		Sig.	0,672
TAD (mm Hg)	C.P	0,004	ABC glucosa (mg/dl)	C.P	-0,049
	Sig.	0,971		Sig.	0,647
ALT (UI/ml)	C.P	-0,212	Homa	C.P	-0,128
	Sig.	0,028		Sig.	0,225
AST (UI/ml)	C.P	-0,239	Hemoglobina Glicosilada (%)	C.P	0,094
	Sig.	0,013		Sig.	0,388
FA (UI/ml)	C.P	-0,080	PCR (mg/dl)	C.P	0,294
	Sig.	0,415		Sig.	0,007

Leyenda: C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación ; TAS= Tensión arterial sistólica; TAD =Tensión arterial diastólica; ALT= glutámico piruvico transaminasa; AST= aspartato aminotransferasa; FA= Fosfatasa Alcalina; G= Glucemia; Ins=Insulina; ABC= área bajo la curva; PCR = Proteína C reactiva.

Tabla XXV: Correlación entre el *ratio* atocoferol/colesterol y distintos ítems incluyendo: transaminasas, función pancreática y factores de riesgo cardiovascular.

6 METABOLISMO GLUCIDICO

Un 43% de los pacientes presentaron alguna alteración del metabolismo de la glucosa. La alteración más frecuentemente observada fue la intolerancia (23%), seguido de la alteración de la glucosa en ayunas (13%) y finalmente la diabetes relacionada con fibrosis quística (7%).

Los pacientes con sobrepeso presentaron en menor proporción (1/6, 17%) alteración del metabolismo glucídico que la registrada en los normonutridos (33/79, 42%) y en los subnutridos (7/12, 58%), aunque dichas diferencias no alcanzaron significación estadística ($p = 0,150$). Solamente un paciente con sobrepeso tenía alteración del metabolismo glucídico, en forma de alteración de la glucemia basal. Ninguno de estos pacientes presentaba DRFQ.

En la siguiente tabla se detalla un análisis de correlación entre los datos antropométricos con los distintos valores obtenidos en la sobrecarga oral de glucosa. Se observó una correlación estadísticamente significativa y de carácter positivo entre el peso y el índice de masa corporal con la insulina basal y de carácter negativo con la hemoglobina glicosilada, la glucemia a los 120 minutos y el área bajo la curva de glucosa (tabla XXVI).

		Ins. basal (mUI/mL)	Ins. 120 (mUI/mL)	ABC Ins. (mUI/mL)	HB glico. (%)	G. Basal (mg/dl)	G. 120' (mg/dl)	ABC G. (mUI/mL)
Peso (DS)	C.P	0,218	0,046	0,168	-0,257	-0,052	-0,326	-0,237
	Sig.	0,039	0,677	0,129	0,024	0,621	0,002	0,023
Talla (DS)	C.P	-0,115	-0,217	-0,150	-0,289	0,015	-0,371	-0,361
	Sig.	0,271	0,040	0,171	0,009	0,888	0,000	0,000
IMC (DS)	C.P	0,217	0,116	0,239	-0,214	-0,02	-0,301	-0,133
	Sig.	0,037	0,227	0,028	0,056	0,988	0,003	0,197

Leyenda: C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación DS= desviación típica.; Ins.= Insulina; G= glucemia; HB glico= Hemoglobina glicosilada; ABC= área bajo la curva.

Tabla XXVI: Correlación entre los datos antropométricos y los distintos datos obtenidos de la sobrecarga oral de glucosa.

Se analizaron los valores de peso, talla e IMC en función del tipo de alteración del metabolismo glucídico que presentaba el paciente. Los pacientes con DRFQ tenían valores medios significativamente más bajos que el resto (tabla XXVII).

ALTERACION METABOLISMO GLUCIDICO					
	Normales	Intolerancia	Alteración ayunas	DRFQ	p
PESO (DS)	-0,40 ±0,79	-0,83± 0,57	-0,40 ±0,61	-1,56 ±0,68*	0,001
TALLA (DS)	0,03 ± 1,25	-0,48 ±1,17	0,35 ±0,86	-1,67 ± 0,74*	0,001
IMC (DS)	-0,13 ±0,82	-0,53 ± 0,74	0,19 ±0,81	-0,92 ± 0,69	0,007

*Leyenda: DS= desviación típica; p= nivel de significación; DRFQ=Diabetes relacionada con fibrosis quística. * =p<0,05 en el análisis posthoc de Bonferroni respecto al grupo normales.*

Tabla XXVII: Datos antropométricos de los pacientes clasificados según las alteraciones del metabolismo glucídico obtenidas tras la realización de la sobrecarga oral de glucosa.

Del mismo modo, se compararon los niveles de las distintas vitaminas liposolubles en función del tipo de alteración del metabolismo glucídico que presentaba el paciente. No se observaron diferencias significativas (Tabla XXVIII).

ALTERACION METABOLISMO GLUCIDICO					
	Normales	Intolerancia	Alteración ayunas	DRFQ	p
Retinol sérico (mcg/dl)	55 ±19	56± 18	61 ±24	60 ±28	0,874
25 OH Vit. D (ng/ml)	34 ±19	31 ±15	29 ±8	40 ± 14	0,518
α-tocoferol sérico (mcg/ml)	10 ±4	9 ±5	10 ±2	11 ± 7	0,701
αtocoferol /col.(mg/g)	8 ±3	7 ± 4	8 ±2	8 ± 4	0,331

Leyenda: DS= desviación típica; p= nivel de significación; DRFQ=Diabetes relacionada con fibrosis quística; vit=vitamina; α-tocoferol/col =α-tocoferol/colesterol.

Tabla XXVIII: Niveles séricos de vitaminas liposolubles de los pacientes clasificados según las alteraciones del metabolismo hidrogenado obtenidas tras SOG.

Los pacientes que presentaban alguna alteración en el metabolismo hidrocarbonado tenían un VEMS significativamente más bajo que aquellos con SOG normal. No se observaron diferencias significativas al analizar los valores de CV ni de FEV₂₅₋₇₅. (Tabla XXIX). Por otra parte se encontró una correlación de carácter negativo entre el VEMS y la glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral de glucosa y el ABC de glucosa (tabla XXX).

	TRASTORNOS METABOLISMO GLUCIDICO		
	SI	NO	P
VEMS (%)	82±19	92 ±17	0,009
FEV₂₅₋₇₅ (%)	57±27	68±30	0,080
CV (%)	91±21	97±16	0,149

Tabla XXIX: Función pulmonar de los pacientes clasificados según las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

		Ins. basal (mUI/mL)	Ins. 120 (mUI/mL)	ABC Ins. (mUI/mL)	HB glico. (%)	G. Basal (mg/dl)	G. 120' (mg/dl)	ABC G. (mUI/mL)
VEMS (%)	C.P	0,049	0,022	0,111	-0,026	-0,097	-0,230	-0,245
	Sig.	0,658	0,842	0,336	0,824	0,368	0,031	0,021
FEV₂₅₋₇₅ (%)	C.P	0,031	0,097	0,223	-0,096	-0,048	-0,127	-0,168
	Sig.	0,780	0,392	0,048	0,414	0,660	0,239	0,118
CV (%)	C.P	0,253	0,116	0,165	0,126	0,036	-0,167	-0,152
	Sig.	0,019	0,292	0,143	0,283	0,736	0,119	0,135

Leyenda: C.P. = Correlación de Pearson; Sig= nivel de significación; G= Glucemia; Ins=Insulina; ABC= área bajo la curva; HB glico= Hemoglobina glicosilada.

Tabla XXX: Correlación entre los datos de función pulmonar y los distintos datos obtenidos de la sobrecarga oral de glucosa.

DISCUSION

1 ESTADO NUTRICIONAL

La prevalencia de desnutrición en la FQ es elevada, si bien presenta unos rangos muy variables que oscilan entre el 10 y el 50% dependiendo de numerosos factores como son: la edad al diagnóstico, la implementación del cribado neonatal, el criterio empleado para la definición de desnutrición, el grado de afectación de los diversos órganos, el fenotipo y el año de la publicación.

A nivel nacional, Mora y cols. (95) en un hospital que forma parte de nuestro actual estudio, describieron hace 15 años, el estado nutricional de una serie de 20 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con FQ no diagnosticados mediante cribado neonatal. Utilizando el índice nutricional de SHUKLA encontraron que hasta un 35% de los pacientes estaban desnutridos, una cifra muy superior al 10-15% de nuestro estudio. Por otra parte mediante una encuesta dietética, observaron cómo solamente el 47% de los pacientes alcanzaban un aporte calórico superior al 120% de las RDAs, cifra actualmente recomendada según los últimos consensos sobre el tratamiento nutricional de estos pacientes (11,12).

Nuestros datos son bastantes similares a los presentados por los diferentes registros internacionales de pacientes. Así, en el registro Australiano (96) la prevalencia de desnutrición en niños menores de 18 años definida como $IMC < P10$ era del 10%. En el norteamericano (28) se observó que los pacientes entre 2 y 20 años, habían incrementado en las últimas dos décadas su IMC entre 10 y 20 percentiles y presentaban un IMC medio cercano al percentil 50. Nuestros datos siguen la misma línea, con un valor medio de IMC (-0,32 y -0,33 DS) aproximadamente igual al percentil 40. Además nuestro porcentaje de desnutrición no difiere de los 2 registros internacionales comentados previamente.

Uno de los principales cambios en el tratamiento de estos pacientes en las últimas décadas y que justifica la situación nutricional actual de los pacientes con FQ, ha sido la utilización de un soporte nutricional más agresivo basado en el incremento del aporte calórico (desde el 120-150% en situación de estabilidad clínica hasta el

200% en las fases de infección broncopulmonar), así como los avances en la suplementación enzimática.

Aunque no encontramos diferencias de edad entre los 3 grupos analizados según su estado nutricional, en los pacientes pediátricos de nuestra muestra, observamos una tendencia lineal positiva entre la edad y el IMC. Esta circunstancia difiere de los registros internacionales de pacientes comentados anteriormente (28,96) y otras publicaciones (97). En ellos se observa una asociación lineal inversa, es decir, a mayor edad menor IMC. En general se puede considerar que a mayor gravedad mayor prevalencia de desnutrición, y en la FQ en general a mayor edad, mayor gravedad o enfermedad más evolucionada.

Debemos ser cautos a la hora de extraer conclusiones de estos datos dado el escaso tamaño muestral de nuestro estudio. Sin embargo, teniendo en cuenta que nuestros pacientes no fueron diagnosticados mediante cribado neonatal y que el fenotipo no difiere excesivamente del de los pacientes de dichos registros, otros factores conocidos no analizados como el grado de afectación de otros órganos, la infección crónica por *Pseudomona* o el soporte nutricional utilizado pudieran explicar estas diferencias. Por otra parte factores relacionados con el estilo de vida como sedentarismo y la escasa actividad física también podrían estar relacionados con este fenómeno.

2 ESTADO NUTRICIONAL Y FUNCION PULMONAR EN FQ

Es bien conocido que en los pacientes con FQ, la enfermedad pulmonar es una de las principales causas de morbimortalidad. La infección crónica y la obstrucción progresiva de las vías aéreas derivan en cambios destructivos a nivel pulmonar que con el paso del tiempo pueden conducir a la muerte del paciente. Estudios clásicos observaron como la pérdida de función pulmonar era el factor predictor más importante de mortalidad(98,99). Sin embargo, estudios recientes ponen de manifiesto la importancia del estado nutricional, de tal forma que se ha propuesto en adultos como factor predictor de morbi-mortalidad independientemente del grado de disfunción pulmonar (30).

Está ampliamente aceptado que el estado nutricional tiene un papel relevante en la función pulmonar, aunque los mecanismos y la temporalidad de esta asociación todavía son causa de debate.

Estudios transversales han demostrado una asociación entre los datos antropométricos y la función pulmonar en los pacientes con FQ. Así, hace 15 años Nir y cols (97) en una cohorte de 223 pacientes entre 4 meses y 40 años demostraron una correlación positiva entre el IMC y el VEMS. Estudios posteriores con mayor número de pacientes confirmaron estos resultados (28,96). Por otra parte, Steinkamp (100) en una cohorte de 3298 pacientes entre 2 y 58 años observó como los pacientes desnutridos tenían peor función pulmonar (11% menos de VEMS en pacientes entre 6 y 18 años y 20% menos en los mayores de 18 años) que los normonutridos. Como era de esperar, nuestros datos no difieren de los expuestos anteriormente, incluso las diferencias de función pulmonar entre los pacientes desnutridos con el resto fueron mayores (en la visita inicial: VEMS 17% menos, FEV₂₅₋₇₅ 24% menos y CV 22% menos). También observamos una fuerte correlación positiva entre el IMC no solamente con el VEMS sino con todos los parámetros de función pulmonar analizados y además demostramos una tendencia lineal ascendente entre el estado nutricional y la función pulmonar.

Es importante destacar que la diferencia de función pulmonar del grupo con sobrepeso respecto a los normonutridos no fue ni estadística ni clínicamente significativa. No hemos encontrado estudios que analicen específicamente la función pulmonar de los pacientes fibróticos con sobrepeso u obesidad. Si analizamos el registro

norteamericano podemos observar como a diferencia de la población general, pacientes con IMC en rango de sobrepeso y obesidad tienen mejor función pulmonar que el resto. En los pacientes pediátricos la asociación entre el IMC y VEMS es muy fuerte y exponencial, sin embargo adultos a partir de un IMC de 23 esta tendencia es menos importante y en mujeres adultas se invierte a partir de un IMC de 30 (28).

Por otra parte estudios longitudinales prospectivos sugirieron que la presencia de malnutrición precede a la pérdida de función pulmonar. Recientemente Mc Phail (101) analizó 2 cohortes de pacientes (nacidos entre 1985 y 1992 y nacidos entre 1993 y 2000) a los 3, 6 y 12 años de edad y observó como los nacidos a partir de 1993 tenían mejor estado nutricional, función pulmonar y menor pérdida de función pulmonar con el paso de los años que el resto y demostró que los factores que se asociaban con una menor pérdida de función pulmonar eran un IMC alto, el incremento del IMC, la ausencia de infección crónica por *Pseudomona* y el inicio de tratamiento con DNAasa antes de los 9 años de edad. Steinkamp (100) tras 3 años de seguimiento observó en adolescentes normnutridos, que la pérdida en el año anterior de al menos un 5% del peso para su edad, suponía un descenso del 7% del VEMS. Por el contrario, en los pacientes que incrementaban su IMC un 5%, su VEMS ascendía un 4,3% siendo estas diferencias mayores en los pacientes desnutridos. En la misma línea Peterson (33), en un estudio prospectivo con 319 niños entre 6 y 8 años, demostró tras 2 años de seguimiento, que aquellos que ganaban peso tenían mejor VEMS a la finalización del estudio. Nuestros datos corroboran estos hallazgos: tras un seguimiento medio de 8 meses observamos cómo el incremento del peso se correlacionó con una mejoría en el VEMS. Además del peso, las variaciones en el IMC se asociaron no solamente con los cambios en el VEMS sino con todos los parámetros de función pulmonar. Los pacientes que presentaron una disminución de su IMC en los últimos meses presentaron un descenso significativo en el VEMS, CV y FEV₂₅₋₇₅ cuando se compararon con aquellos que lo incrementaron.

La función pulmonar en los pacientes con FQ empeora progresivamente con el paso de los años. Este hecho se debe a que a medida que pasa el tiempo, la enfermedad avanza, aumenta la prevalencia de colonización por *Pseudomona*, existen más exacerbaciones pulmonares y aparecen trastornos del metabolismo glucídico. De esta forma en muchos estudios la función pulmonar se correlaciona de forma inversa con la

edad (28,96,102) y cuando se agrupan los pacientes por grupos etarios ésta es menor en los de mayor edad (100). Sin embargo en nuestros pacientes no se observó dicha tendencia. Aunque los puberales tenían peor función pulmonar que los prepuberales y escolares, las diferencias fueron muy pequeñas y en ningún caso significativas. Por otra parte no encontramos asociación entre la edad y la función pulmonar. Si bien es cierto que nuestro proyecto tiene limitaciones dado que no analizamos factores conocidos como la infección por *Pseudomona* o el tratamiento con DNAasa, una explicación plausible de este hecho puede ser que el estado nutricional de nuestros pacientes, a diferencia de otras publicaciones se mantiene prácticamente constante con el paso de los años. De esta forma podemos observar como una vez más, la evolución del estado nutricional y la función pulmonar se superponen durante las diferentes etapas de esta enfermedad.

En resumen nuestros datos ponen de manifiesto la importancia del estado nutricional en estos pacientes y la estrecha relación que guarda con la función pulmonar. Dentro de los datos antropométricos analizados, el IMC tanto en el análisis transversal como longitudinal fue el que más se correlacionó con la función pulmonar, circunstancia concordante con las publicaciones más recientes. De tal forma que en el seguimiento de estos pacientes además de otros datos antropométricos debemos recoger siempre el IMC con el objetivo principalmente en pacientes desnutridos de alcanzar un IMC en percentil 50 en menores de 18 años y de 22 y 23 kg/m² para mujeres y hombres adultos respectivamente.

3 NIVELES DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Los pacientes con FQ se encuentran en riesgo de presentar déficit de una o varias vitaminas liposolubles. Este hecho se debe a múltiples factores como son la escasa ingesta oral, la IPE, la malabsorción de grasas y el elevado estrés oxidativo al que se encuentran sometidos (103). Por este motivo estos pacientes reciben suplementación diaria con vitaminas liposolubles desde el momento del diagnóstico (11,12).

A la hora de analizar el estado vitamínico en estos pacientes tenemos que tener en cuenta varios factores como son el método utilizado para su monitorización, el estado clínico del paciente o la suplementación que estaba recibiendo en ese momento. Feranchak (41) analizó de forma prospectiva los niveles de vitaminas liposolubles en 127 pacientes diagnosticados por cribado neonatal al diagnóstico y a los 10 años de edad y observó que hasta el 46% tenía alguna deficiencia al diagnóstico (vitamina A 29%, vitamina D 22% y vitamina E 23%) y que a los 10 años, un porcentaje importante persistían con valores inadecuados (vitamina A 5%, vitamina D 14% y vitamina E 12%) a pesar de una correcta suplementación.

A pesar de que Feranchak utilizó un punto de corte más bajo (retinol sérico: 20 mcg/dl) que el utilizado en nuestro estudio (30 mcg/dl), el porcentaje de pacientes con déficit de vitamina A fue prácticamente el mismo (5%) y coincide con lo publicado en otras series (42).

Respecto a la vitamina D es difícil extraer conclusiones debido a los múltiples factores que condicionan sus niveles como son: la raza, la exposición solar, la suplementación que reciben y principalmente el método utilizado para su monitorización. En nuestro trabajo, es la vitamina liposoluble con mayor porcentaje de déficit. Prácticamente la mitad de nuestros pacientes presentaban cifras de 25 OH vitamina D sérica por debajo de 30 ng/ml y hasta un 21% tenían valores por debajo de 20 ng/ml. Estas cifras no son llamativamente diferentes a las de Feranchak, máxime teniendo en cuenta que hasta un 14% tenían valores por debajo de 14 ng/ml.

Rovner (57) en 101 pacientes entre 8 y 25 años de raza blanca que recibían una suplementación media diaria de 800 UI, encontró un 7% de pacientes con valores deficientes (< 11 ng/ml) y hasta un 90% insuficientes (< 30 ng/ml) y observó que los

valores de vitamina D en verano eran más altos que en invierno y primavera. Esta circunstancia no analizada en nuestro estudio y el hecho de que nuestros pacientes con valores deficientes recibían además dosis más alta de vitamina D (media 1074 UI/día máximo 4000 UI/día) podrían explicar las cifras más altas de insuficiencia comparadas con las nuestras.

Green (56) en 262 fibróticos menores de 21 años logró reducir el porcentaje de pacientes con niveles insuficientes de vitamina D (<30 ng/ml) del 86% al 50% al introducir la siguiente pauta de tratamiento: 12000 UI de vitamina D₂ una vez por semana para los menores de 5 años y 50000 UI una vez por semana para los mayores de 5 años durante 8 semanas. Estos resultados son bastante similares nuestro estudio y vuelven a poner de manifiesto que el tratamiento y la suplementación actual con vitamina D parecen insuficientes. La utilización de la vitamina D₃ (colecalfiferol), que tanto en sujetos sanos (72,73) como recientemente en pacientes con FQ (74), ha demostrado elevar más y mantener de forma más prolongada los niveles séricos de vitamina D y la utilización de dosis más altas, deberían plantearse en estos pacientes para tratar de solucionar este problema.

Existen pocas series publicadas que analicen el estatus de la vitamina E en los pacientes con FQ y cada una de ellas suele utilizar tanto variables como puntos de corte diferentes para definir su deficiencia. Huang (54) en 69 pacientes con edades comprendidas entre los 7 y 10 años que recibían una media de 224 mg al día de vitamina E y utilizando el α -tocoferol y el cociente α -tocoferol/colesterol séricos comparándolos con la población de referencia NHANES, obtuvo en ambos casos los mismos resultados, encontrando únicamente un 4% de pacientes con cifras de vitamina E por debajo del percentil 5 para su edad y sexo.

Feranchak(41) en pacientes con FQ diagnosticados mediante screening neonatal, observó cómo entre el 6 y el 15% de los niños mayores de un año durante 10 años de seguimiento, presentaban deficiencia de vitamina E definida como *ratio* α -tocoferol/lípidos totales menor de 0.8 mg/g, cifras ligeramente superiores a las obtenidas utilizando como criterio de deficiencia el α -tocoferol sérico menor de 3,8 mcg/ml (entre el 6 y el 12%).

Nuestros datos se asemejan más a la última serie comentada. Si analizamos los niveles de vitamina E utilizando α -tocoferol comparado con la población NHANES

hasta el 11% tenía valores por debajo del percentil 5 para su edad y sexo. Mientras que si utilizamos el *ratio* α -tocoferol /colesterol con un punto de corte consensuado de 5,4 mg/g (94) la proporción de pacientes con déficit de vitamina E se duplicaba hasta el 22%.

Aunque todavía no existe un consenso para definir qué pacientes presentan deficiencia de vitamina E, si tenemos en cuenta que los pacientes con FQ tienen valores bajos de colesterol (en nuestra serie en torno el 40% tenían valores por debajo del P5 para su edad y sexo), la utilización del α -tocoferol sérico podría falsear los niveles de vitamina E. Por lo tanto parece más correcto, utilizar *ratios* como el α -tocoferol/lípidos totales o el cociente α -tocoferol/colesterol, siendo más preciso el primero aunque sin embargo menos accesible en la práctica clínica habitual.

Por otra parte, la comparación del *ratio* α -tocoferol/colesterol con la población sana podría sobreestimar los valores de vitamina E, debido a que los pacientes con FQ tienen valores de colesterol más bajos que la población general. Si utilizamos el punto de corte para el *ratio* α -tocoferol/colesterol de 5,4 mg/g propuesto por algunos autores (94) el porcentaje de pacientes con déficit de vitamina E aumentaría en la serie de Huang hasta el 15% y se asemejaría bastante a nuestros resultados y al resto de series publicadas.

La principal preocupación de los médicos encargados de estos pacientes a la hora de analizar el estado de las vitaminas liposolubles, ha sido tratar de evitar los trastornos derivados de su deficiencia. Sin embargo estudios recientes nos ponen en alerta sobre la posibilidad de la aparición, no solamente de problemas por defecto sino también de problemas por exceso debido a la elevada ingesta de vitaminas tanto en la dieta como por los suplementos orales.

Recientemente Graham-Maar (42) diseñó un estudio multicéntrico que comparó las ingestas de vitamina A y los niveles de retinol sérico de 73 pacientes preadolescentes insuficientes pancreáticos con FQ con la población de referencia NHANES. Encontró que los pacientes con FQ ingerían al día un 624% sobre las RDAs para la vitamina A y lo que era más importante, hasta el 78% excedían el límite superior de ingesta tolerable (UL). Por otra parte los niveles medios de retinol sérico eran significativamente mayores en el grupo con FQ 52 ± 13 vs 37 ± 10 mcg/dl y el 47% de los pacientes fibróticos tenían niveles de retinol sérico por encima del P95. Maqbool en un estudio

similar con 78 pacientes entre 8 y 25 años obtuvo resultados muy similares salvo sus niveles séricos de retinol que alcanzaban los 82 ± 29 mcg/dl (43).

Nuestro estudio no es tan exhaustivo debido a que la determinación de estos valores no es un objetivo principal del mismo y solamente disponemos de la ingesta de vitamina A mediante suplementación (media 3175 UI/ día) lo que supondría en torno a 1000 mcg RAE (1 UI de retinol = 0,3 mcg RAE) (103), muy por debajo de los 2234 y 2692 mcg RAE/día de los estudios comentados anteriormente (42,43). Teniendo en cuenta que la ingesta de dicha vitamina por la dieta suele ser menor, la suplementación con vitamina A que recibían nuestros pacientes probablemente se encuentre dentro de las recomendaciones actuales ($10.000 \text{ UI} \pm 1500\text{-}3000$ mcg RAE) (12).

A pesar de recibir la suplementación adecuada, nuestros pacientes tenían niveles medios de retinol sérico en torno a 56 ± 19 mcg/dl, cifras más elevadas que la población sana, alcanzando hasta en un 33% valores por encima del P95. Este hecho podría explicarse porque desconocemos la ingesta de vitamina A de nuestros pacientes por la dieta y también la cantidad de beta carotenos que reciben. Un estudio reciente (105) demostró que la suplementación con beta carotenos no elevaba los niveles séricos de retinol debido a que los mismos son sustancias provitamina A que controlan la conversión a retinol disminuyendo así el riesgo de hipervitaminosis.

Estos resultados ponen de manifiesto la elevada ingesta de vitamina A en los pacientes fibróticos comparados con la población sana, con una repercusión variable en los niveles séricos de retinol. Sin embargo, existen múltiples limitaciones a la hora de definir que pacientes con FQ están en riesgo de desarrollar problemas por toxicidad de la vitamina A.

Por un lado, desde el punto de vista de la monitorización sérica, la utilización del retinol ha demostrado ser un buen biomarcador para el defecto pero no tanto para el exceso. Existen varios casos publicados de intoxicación por vitamina A y en ellos los niveles de retinol sérico eran normales (106). Este hecho se debe a que el retinol se acumula a nivel de los hepatocitos, de tal forma que salen a la circulación sistémica cuando existe riesgo de deficiencia (circunstancia que se produce cuando las cifras de retinol a nivel hepático descienden por debajo de 20 mcg/g), sin embargo con cifras superiores se mantiene almacenado en el hígado, de tal forma que sus niveles séricos apenas sufren variaciones (50,104). Los ésteres de retinil propuestos por algunos autores

como buen indicador de toxicidad, podrían facilitar esta labor pero tienen el inconveniente que no se utilizan en la práctica clínica habitual.

Desde el punto de vista de la ingesta, debemos recordar que las RDAs son recomendaciones dietéticas de ingesta de nutrientes para la población sana y los pacientes con FQ por múltiples factores tienen sus necesidades de vitaminas liposolubles incrementadas con respecto a la población general. Circunstancia similar ocurre con las UL, los niveles de ingesta máxima tolerable para los menores de 9 años están entre 600 y 900 mcg RAE/día (2000-3000 UI de vitamina A). Si tenemos en cuenta que los consensos actuales (11,12) recomiendan suplementar a los pacientes con IPE entre 4000-10.000 de vitamina A, es normal que los pacientes con FQ con la suplementación diaria alcancen las UL con facilidad.

En la literatura se han reportado varios casos de toxicidad por vitamina A en pacientes sanos y en ellos las ingestas eran al menos de 1500 mcg/día(107) y generalmente superiores a 5500 mcg/día (104), cifras más altas que las que actualmente reciben nuestros pacientes.

Por otra parte, la utilización de los nuevos suplementos de vitamina A con mayor solubilidad en agua facilita la absorción en los pacientes con IPE, sin embargo también incrementan su riesgo de toxicidad (108).

Todos estos datos ponen de manifiesto el riesgo potencial de toxicidad por excesiva ingesta de vitamina A en los pacientes con FQ, sin embargo consideramos que es difícil conocer realmente en qué pacientes deberíamos limitar o disminuir la suplementación con vitamina A si solamente analizamos los niveles de retinol sérico. La utilización de marcadores de toxicidad tanto clínicos (osteoporosis, fracturas) como analíticos (transaminasas, calcio, fosfatasa alcalina), junto con el estudio de nuevos marcadores séricos como los ésteres de retinil, pudieran ser de ayuda a la hora de tomar este tipo de decisiones.

4 VITAMINAS LIPOSOLUBLES Y FUNCION PULMONAR

La vitamina A es un potente antioxidante cuya relación con la función pulmonar ha sido estudiada tanto en pacientes sanos como en diversas patologías pulmonares con fisiopatología similar a la FQ. Es bien conocido que en países en vías de desarrollo el déficit de vitamina A se asocia con la disminución de la función pulmonar (109), circunstancia más discutible en la población del primer mundo donde la deficiencia de vitamina A no es universal (110,111).

Estudios recientes ponen de manifiesto el rol de la vitamina A en determinadas entidades que tienen como característica común la inflamación crónica a nivel pulmonar. Hirayama y cols (112) en un estudio de casos y controles observaron como los pacientes con niveles bajos de retinol sérico tenían más riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un reciente meta-análisis concluyó que la baja ingesta de alimentos ricos en vitamina A y C incrementaba el riesgo de desarrollar sibilancias y asma (113).

En la FQ existe bastante controversia sobre el papel real de la vitamina A en la función pulmonar. Carr y cols (114) en 78 pacientes insuficientes pancreáticos entre 7 y 17 años observó una asociación entre los niveles séricos de retinol y el VEMS, que se mantenía incluso tras ajustar por variables como la edad, sexo, peso, estado clínico e ingesta calórica. En la misma línea Aird y cols (46), en un estudio transversal de 38 pacientes con FQ (3 eran suficientes pancreáticos) con estabilidad clínica, observó una correlación positiva entre los niveles séricos de vitamina A y los distintos parámetros de función pulmonar (VEMS, CV y FEV₂₅₋₇₅). Nuestros datos corroboran estos resultados con un número superior de pacientes. Además de dicha asociación, nuestros pacientes con niveles de retinol sérico por debajo del percentil 5 presentaban en mayor proporción obstrucción pulmonar (definida como VEMS<80%) que el resto, de tal forma que solamente un paciente con niveles deficientes de retinol tenía una función pulmonar por encima del 80%. Una de las principales diferencias entre nuestro estudio y las 2 series comentadas previamente fue el estatus de la vitamina A: entre el 30 y 40% de los pacientes analizados por Air y Carr (46,114) tenían niveles de retinol sérico por debajo de 30 mcg/dl, mientras que solamente un paciente de nuestra serie presentaba dichas cifras. Esta circunstancia pone de manifiesto que la asociación entre vitamina A

y función pulmonar también puede presentarse en pacientes con niveles séricos de vitamina A en rangos normales.

Otros estudios como el diseñado por Maqbool (43), no encontraron correlación entre los niveles séricos de retinol y la función pulmonar en 78 pacientes con FQ de edades comprendidas entre los 8 y los 25 años. Sin embargo no tuvieron en cuenta otros factores como la estabilidad clínica que puede afectar los niveles de retinol. A nivel experimental y clínico (115) se ha demostrado que durante las exacerbaciones pulmonares los niveles séricos de retinol descienden y posteriormente se normalizan tras la curación. Este hecho se debe al consumo del retinol durante la infección y al descenso de la proteína ligadora de retinol. Por lo tanto, se deben analizar los niveles de retinol en situación de estabilidad clínica para conocer el estado verdadero de la vitamina A en estos pacientes. Ninguno de nuestros pacientes presentaba criterios clínicos de exacerbación pulmonar, ni habían recibido antibioterapia en las 2 semanas previas a la recogida de datos. En aquellos en los que disponemos de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva, sus valores medios se situaban en torno a 0,7 mg/dl, el 85% de los pacientes presentaban valores inferiores a 1 mg/dl y en ningún caso eran superiores a 5 mg/dl.

Es conocido que determinados factores como la edad, el estado nutricional, las exacerbaciones pulmonares, el tratamiento con DNA-asa (Pulmozyme®) o la infección crónica por *Pseudomona* tienen un papel importante en la función pulmonar de los pacientes con FQ (101). En la misma línea de Carr (114), nuestros pacientes presentaban una correlación positiva entre los niveles séricos de vitamina A y el VEMS tras ajustar por otros parámetros que afectan a la función pulmonar como son la edad, el sexo y el estado nutricional expresado en forma de IMC DS. A pesar de las limitaciones metodológicas de nuestro estudio, de confirmarse esta circunstancia en estudios longitudinales, la vitamina A podría convertirse en un nuevo factor predictor independiente de la función pulmonar de estos pacientes.

La proporción de pacientes suficientes pancreáticos en la FQ es pequeña, generalmente ronda el 10-15% de los casos (10). Hakim y cols (44) observaron como los niveles séricos de vitamina A se correlacionaban de forma inversa con las exacerbaciones pulmonares tanto en pacientes insuficientes como en suficientes pancreáticos. Sin embargo en nuestro conocimiento no existen estudios que analicen la

asociación entre vitamina A y función pulmonar en este subgrupo de pacientes. En nuestro caso se observó una fuerte asociación entre los niveles séricos de retinol y la función pulmonar en los pacientes suficientes pancreáticos con estabilidad clínica, muy superior a los insuficientes. Este hecho podría explicarse porque los pacientes con IPE generalmente presentan fenotipos de la enfermedad más agresivos y con el paso del tiempo pierden función pulmonar de forma irreversible de tal forma que por mucho que aumentemos los niveles de retinol el daño pulmonar está establecido y no se puede recuperar.

La suplementación con vitamina A en los pacientes suficientes pancreáticos es controvertida. En algunas guías de práctica clínica, como el consenso europeo (11) no se recomienda de forma sistemática sino según sus niveles plasmáticos, a diferencia del americano (12) que recomienda la suplementación universal con distintas dosis de vitamina A según la edad de los pacientes. Independientemente del protocolo utilizado, debemos recordar que en los pacientes suficientes pancreáticos aunque la absorción de grasas esté conservada, su función pancreática no es completamente normal (116), por otra parte los pacientes con FQ pueden hacerse insuficientes pancreáticos con el paso de los años y como se ha comentado previamente, la vitamina A podría tener un papel importante a nivel pulmonar no solamente en los insuficientes sino también en los suficientes pancreáticos, por lo tanto no se debe olvidar la monitorización de niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles en estos pacientes. La fuerte asociación entre retinol sérico y función pulmonar de nuestro estudio plantea la hipótesis de la necesidad de suplementación universal desde etapas tempranas de la vida con el objetivo de mejorar la función pulmonar en estos pacientes. Consideramos necesario la realización de estudios prospectivos comparando ambas pautas de suplementación para conocer cuál es la mejor opción para los pacientes con FQ.

En nuestros pacientes se observó cómo cuanto mayores eran los niveles de retinol sérico, mejor era la función pulmonar, de tal forma que aquellos pacientes con valores por encima del P95 para la edad y sexo tenían mejor VEMS que el resto. Si se confirmaran estos resultados parecería razonable la necesidad de aumentar el punto de corte para considerar deficiencia de vitamina A, circunstancia ya propuesta por Hakim hasta 35 mcg/dl, con el objetivo de disminuir las exacerbaciones pulmonares (44), así como para considerar toxicidad.

Como se ha comentado en el apartado anterior, la utilización del retinol sérico como marcador de toxicidad no parece ser una buena opción. Dentro de las consecuencias del consumo prolongado de dosis altas de vitamina A se han descrito alteraciones hepáticas y mayor riesgo para presentar fracturas óseas (104). Nuestros pacientes con niveles de retinol sérico por encima del P95 tenían valores normales de transaminasas, fosforo, calcio y parathormona y además dichos valores salvo el calcio eran similares al resto de pacientes analizados, sin embargo su función pulmonar era mejor. Consideramos que es necesario ser más flexibles con los puntos de corte establecidos y tratar de mantener a nuestros pacientes con niveles normales y altos de retinol. El estudio de nuevos marcadores como los esteres de retinil son necesarios para tratar de definir aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar toxicidad por exceso de vitamina A.

Clásicamente el papel de la vitamina D se limitaba a la homeostasis del metabolismo óseo, sin embargo, las nuevas funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias descritas en los últimos años han ampliado sus campos de estudio. Desde el punto de vista pulmonar, estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre las infecciones pulmonares y la vitamina D (117,118). En la FQ, la asociación entre exacerbaciones pulmonares y vitaminas liposolubles solamente ha sido estudiada en las vitamina A y E (44), probablemente porque se desconocían estas nuevas funciones de la vitamina D. Sin embargo la asociación entre vitamina D y función pulmonar no ha sido demostrada en los estudios descriptivos realizados hasta la fecha (119). Nuestro estudio es uno de ellos: en nuestros pacientes tampoco se observó correlación entre los niveles séricos de 25 OH vitamina D con los parámetros de función pulmonar. Desconocemos el papel real de la vitamina D a nivel pulmonar en los pacientes con FQ sin embargo, las nuevas funciones de la vitamina D abren un nuevo campo de estudio principalmente orientado a la prevención de las exacerbaciones pulmonares en estos pacientes.

La vitamina E se caracteriza principalmente por ser un potente antioxidante cuya función principal es prevenir y evitar el daño de las membranas celulares (51). En la FQ como ocurre con la vitamina A se ha demostrado una correlación inversa entre sus niveles séricos y el numero de exacerbaciones pulmonares (44). Sin embargo los

estudios publicados no muestran asociación entre el α -tocopherol y la función pulmonar (46), circunstancia que se repite en nuestros pacientes.

A diferencia de la vitamina E, la vitamina A además de su acción antioxidante es un nutriente esencial tanto para el desarrollo como para la reparación de las células epiteliales del aparato respiratorio. A nivel experimental los retinoides han sido relacionados con la alveologénesis, con los procesos de maduración y regeneración de la tráquea y del árbol broncopulmonar, así como con la conservación de la integridad del epitelio pulmonar (120). Recientemente se ha demostrado que la deficiencia de vitamina A se asocia a alteraciones reversibles en la membrana basal pulmonar (121). Estas circunstancias pueden explicar la asociación entre la vitamina A y no la E con la función pulmonar en estos pacientes.

5 ESTADO VITAMINICO Y LOS TRASTORNOS DEL METABOLISMO GLUCIDICO.

Estudios recientes sugieren que la vitamina D pueda tener un papel importante en los trastornos glucídicos, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en pacientes adultos, sin embargo apenas existen datos que corroboren estos resultados en los pacientes con FQ. Forouchi (122) observó una asociación inversa entre los niveles de vitamina D con el HOMA tras 10 años de seguimiento en pacientes adultos de raza blanca del reino unido. En la misma línea Gagnon (123) reportó una asociación positiva entre la vitamina D con el índice de sensibilidad insulínica tras 5 años de seguimiento en pacientes obesos adultos. Finalmente Mattila(124) en una cohorte de pacientes finlandeses encontró una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar diabetes tipo II. Aunque se desconoce con exactitud la razón de estas asociaciones, se ha sugerido que la función inmunomoduladora de la vitamina D pudiera tener algún papel para incrementar tanto la secreción como la sensibilidad de la insulina (125).

En nuestro conocimiento Pincikova y cols (126) son los únicos que han estudiado la relación entre vitamina D y DRFQ en la FQ, mediante un estudio transversal de 898 pacientes escandinavos con FQ entre 1 y 66 años, observaron como presentar algún grado de deficiencia de vitamina D (definida como niveles de 25 OH vitamina D inferiores a 75, 50 y 30 mmol/l) era un factor de riesgo para desarrollar DRFQ así como para presentar cifras elevadas de HBA1C, aunque esta última asociación solamente se producía en pacientes pediátricos, no en adultos.

Nuestros datos no concuerdan con lo publicado por dichos autores: utilizando sus mismos puntos de corte para la vitamina D (75 y 50 mmol/l) no hemos demostrado ninguna asociación entre la vitamina D y los distintos trastornos glucídicos incluido la DRFQ. Es más, nuestros pacientes presentaban una correlación positiva entre los niveles séricos de 25 OH vitamina D con la glucemia basal y la HBA1c. El carácter retrospectivo y transversal así como el número de pacientes (un 7% tenían DRFQ) son las principales limitaciones de nuestro proyecto. Sin embargo a diferencia de Pincikova que únicamente se centró en la DRFQ, en nuestro estudios, se analizaron índices de resistencia insulínica así como la glucemia basal, de tal forma que pudimos distinguir

aquellos pacientes con otros trastornos glucídicos como la alteración de la glucosa en ayunas o la intolerancia.

No existe apenas evidencia científica sobre la asociación de la vitamina D y la resistencia insulínica en los pacientes con FQ. Rivas y cols (127) en un centro de los que participa en nuestro estudio, analizaron los niveles de vitamina D en 21 pacientes sin DRQF entre 7 y 19 años así como diversos índices de resistencia insulínica. Observaron una correlación inversa entre los niveles de vitamina D con el índice HOMA y positiva con los índices de sensibilidad insulínica: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) e ISI composite. Uno de los planteamientos iniciales de nuestro proyecto fue incrementar el número de pacientes para confirmar estos resultados. Aunque no hemos encontrado estas asociaciones, si observamos que nuestros pacientes con niveles séricos de vitamina D por debajo de 30 ng/ml presentaban niveles más altos de insulina basal y de HOMA aunque este último resultado no fue estadísticamente significativo. Es más, los niveles séricos de vitamina D se correlacionaban negativamente con la insulinemia basal, rozando el límite de la significación estadística ($p=0,060$).

Estos resultados sugieren que la vitamina D puede tener un papel importante en la aparición de resistencia insulínica en los pacientes con FQ. No podemos afirmar que la vitamina D no tiene relación con la DRFQ ya que nuestro análisis se limita solamente a 7 pacientes y por otro lado, dada la edad de los mismos, muchos de ellos no han tenido tiempo para desarrollarla. No debemos olvidar que además de la disminución en la secreción de insulina, la pérdida de sensibilidad se postula como una de las causas de la DRFQ, de tal forma que de confirmarse la asociación entre la vitamina D y la resistencia insulínica, podría ser uno de los argumentos que justifiquen los resultados obtenidos por Pincikova.

En resumen, hasta el momento las evidencias sobre el papel de la vitamina D y los trastornos glucídicos en los pacientes con FQ son escasas y basadas en estudios con limitaciones metodológicas. Se necesitan estudios prospectivos bien diseñados para tratar de clarificar estas hipótesis.

Respecto al resto de vitaminas liposolubles, destacamos que nuestros pacientes presentaban un correlación negativa entre los niveles de vitamina E expresados en forma de α -tocoferol con la insulinemia basal y el índice HOMA. Además los pacientes

con niveles de α -tocoferol por encima del percentil 95 presentaban valores más bajos de insulina basal e índice HOMA que los pacientes con valores por debajo del Percentil 5. Estas asociaciones no se mantenían cuando era el *ratio* α -tocoferol/colesterol el utilizado para definir el estado de la vitamina E.

En nuestro conocimiento no existen publicaciones hasta la fecha que evalúen el papel de la vitamina E y la resistencia insulínica en pacientes con FQ. Sin embargo, la asociación entre ambos se ha estudiado en los últimos años principalmente en pacientes obesos y diabéticos con resultados contradictorios. Costacou (128) en 459 adultos entre 40 y 69 años no diabéticos observó resultados muy similares a los nuestros dado que sus pacientes presentaban una asociación positiva entre los niveles séricos de α -tocoferol y varios índices de sensibilidad insulínica. En pacientes pediátricos Bonet Serra (129) en 42 niños obesos observó como aquellos con *acantosis nigricans* tenían mayor resistencia insulínica y a su vez niveles de α -tocoferol sérico más bajos que los obesos sin acantosis y los no obesos. Manning (130) observó como la suplementación con altas dosis de vitamina E (800 UI/día) en pacientes con sobrepeso disminuía los niveles de insulina a los 3 y 6 meses del tratamiento y encontró una asociación entre el incremento de los niveles séricos de α -tocoferol con el descenso de la insulina. Sin embargo Mc Sorley (131) en jóvenes sanos con antecedentes familiares de Diabetes tipo II, no encontró mejoría en los parámetros de sensibilidad insulínica tras 12 semanas de tratamiento con 800 UI de vitamina E, circunstancia que se repite en otras series (132).

El efecto antioxidante, así como estudios recientes que asocian a la vitamina E con la síntesis de adiponectina y con la capacidad para la regulación de genes involucrados en múltiples funciones celulares (133), explicarían como esta vitamina podría ser capaz de aumentar la sensibilidad insulínica.

Consideramos que nuestros resultados deberían abrir una línea de investigación para conocer el verdadero papel de las vitaminas liposolubles D y E en los trastornos glucídicos y la resistencia insulínica, circunstancia actualmente muy en boga en los pacientes con otras patologías, pero apenas estudiada en los pacientes con Fibrosis Quística.

6 SOBREPESO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN FQ

La obesidad y el sobrepeso infantiles se han convertido en una auténtica epidemia que, en los países desarrollados ha duplicado su prevalencia en los últimos 20 años. En España tienen sobrepeso el 30% y obesidad el 10% de los niños entre 6 y 12 años de edad (134). El fenómeno se relaciona fundamentalmente con causas exógenas, como un aumento de la energía ingerida en la dieta, asociado a una reducción de las actividades que suponen gasto energético y a un aumento de aquellas de tipo sedentario. Esta tendencia en el estilo de vida, no es exclusiva de la población sana afectando, al menos a los pacientes con enfermedades crónicas como la FQ, probablemente con mayor intensidad.

No existen datos muy fiables sobre la verdadera prevalencia de este problema en la FQ, los únicos estudios publicados hasta la fecha en el Reino Unido indican una prevalencia de sobrepeso entre el 10% y 20% (en niños y adultos respectivamente) y de obesidad en torno al 1% (36,37). Nuestros datos siguen esta tendencia aunque son ligeramente inferiores situándonos en torno al 5%, sin embargo es importante destacar que estos pacientes suponen “solamente” la mitad de los pacientes desnutridos mientras que la gran mayoría (más del 80%) presentaban un estado nutricional normal.

Los pacientes con FQ tienen reducida su secreción insulínica, independientemente de su equilibrio glucídico (135). Este hecho es patente en todos nuestros pacientes, comprobándose el retraso del pico de insulinemia que, debiendo aparecer hacia los 60 minutos, lo hace a los 75 o después. Sin embargo no había diferencias en este aspecto entre los grupos analizados según su estado nutricional. Por tanto, no hay retraso secretorio específico de los pacientes con sobrepeso.

A esta base patogénica de la DRFQ se suma la resistencia insulínica, que en esta enfermedad puede tener diversas causas (frecuentemente asociadas), encabezadas por la inflamación aguda y crónica (135), que también valoramos.

El estudio del metabolismo glucídico se ha planteado comparando al grupo con sobrepeso frente a los normonutridos y los desnutridos por separado, dada la reconocida labilidad metabólica al respecto de estos últimos (83). Como grupo, los pacientes con sobrepeso son indiferenciables de los otros dos en todas las mediciones glucémicas (basal, valor a los 120 minutos y área bajo la curva). Sin embargo las determinaciones

de insulina indican evidentemente su hiperinsulinismo (en insulinemia basal, en el pico máximo y área bajo la curva en la sobrecarga). Estas diferencias son también identificadas por el índice HOMA, que puede resultar muy útil para la vigilancia clínica de esta complicación.

Parece llamativa la escasa presencia de alteración glucídica en los pacientes con sobrepeso. Sin embargo, no debe entenderse que su situación sea inocua: sus índices de hiperinsulinismo y resistencia insulínica son manifiestamente adversos, por lo que de mantenerse su situación nutricional, tendrán repercusión glucémica próximamente.

En nuestra serie, los que tenían sobrepeso no se diferenciaban en edad, sexo ni en la base genética de su proceso, de los otros grupos. La hipertrigliceridemia, más frecuente en adultos, aunque también esporádicamente en edades juveniles (136), no es relevante en ninguno de nuestros grupos de estudio. Sí hay mayor proporción de individuos con suficiencia pancreática, sin esteatorrea, (50%), por lo que, aunque el grupo es pequeño, es una información considerable, y se debe tener en cuenta a la hora de planificar el soporte nutricional de estos pacientes.

Aunque a diferencia de la población general, en los pacientes con FQ y obesidad el IMC se correlaciona positivamente con la función pulmonar (37), desconocemos los efectos a largo plazo a nivel cardiovascular en estos pacientes. La presencia de resistencia insulínica demostrada en nuestro estudio pone en alerta sobre el riesgo que tienen los pacientes fibroticos con sobrepeso de desarrollar trastornos glucídicos en edades posteriores. Por lo tanto se deben investigar las posibles causas (sedentarismo y/o excesivo aporte calórico) e iniciar un tratamiento. El incremento de la actividad física es una buena medida y probablemente deberíamos replantearnos la utilización de un soporte nutricional agresivo en casos muy seleccionados y ajustar sus requerimientos calóricos a aquellos que garanticen un crecimiento y estado nutricional adecuado (IMC en percentil 50) (137), para ello es indispensable un seguimiento periódico y estrecho.

Somos conscientes de las limitaciones metodológicas que posee nuestro trabajo. La realización de estudios en enfermedades como la FQ cuya prevalencia es baja, obliga como en nuestro caso, con el objetivo de alcanzar un tamaño muestral adecuado, a la realización de estudios multicéntricos. Esta circunstancia puede provocar limitaciones metodológicas debido a la dificultad para la aplicación de un protocolo de estudio común en todos los centros. En nuestro caso es necesario destacar que en todos ellos, se analizó la función pulmonar y se realizaron extracciones analíticas con los mismos métodos automatizados. Aun así, a pesar de utilizar el mismo documento de consenso para la suplementación con vitaminas liposolubles somos conscientes que existen pequeñas variaciones en la aplicación del mismo según el centro de procedencia.

La obtención de los datos retrospectivamente, se propuso como forma de aumentar el número de pacientes y facilitar la recogida de datos de los mismos. Considerando que los pacientes con FQ actualmente se controlan en unidades específicas para el manejo de esta entidad, el seguimiento de los mismos es estrecho y por lo tanto los datos son bastantes fiables.

Podría también aducirse que la metodología, no contempla la recogida suficiente de información para valorar adecuadamente la influencia de otros factores que podrían afectar a la función pulmonar en estos pacientes. Sin embargo, consideramos que la incorporación de más variables no era absolutamente esencial para el objetivo perseguido y obstaculizaría la inclusión de enfermos y el correcto cumplimiento de las fichas de recogida de datos.

CONCLUSIONES

- 1 La prevalencia de desnutrición en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con FQ ha disminuido en los últimos años, situándose en nuestro estudio entorno al 10-15% de los casos.
- 2 Existe una fuerte correlación positiva entre los distintos datos antropométricos, principalmente el índice de masa corporal y la función pulmonar en los pacientes pediátricos y adultos jóvenes con FQ.
- 3 Entre un 5 y un 26% de los pacientes presentan deficiencia de alguna vitamina liposoluble, siendo las vitaminas D y E las más frecuentemente afectadas.
- 4 Los pacientes con FQ tienen niveles de retinol sérico más altos comparados con la población general.
- 5 Los niveles de retinol sérico en pacientes con FQ y estabilidad clínica se correlacionan positivamente con el VEMS. Esta correlación es mayor en los pacientes suficientes pancreáticos y es independiente de otros factores como la edad, el sexo y el estado nutricional.
- 6 No se encontró asociación entre los niveles séricos de vitaminas D y E con los distintos parámetros de función pulmonar analizados.
- 7 Los pacientes con niveles séricos de vitamina D por debajo de 30 ng/ml presentan mayor insulinemia basal que aquellos con valores séricos normales.
- 8 Los niveles de α -tocoferol se correlacionan negativamente con la insulinemia basal y el índice HOMA. Ambas vitaminas D y E, pudieran tener un papel importante en la aparición de resistencia insulínica en los pacientes con FQ.
- 9 Hasta un 5% de los pacientes con FQ entre los 5 y 30 años presentan sobrepeso. La presencia de sobrepeso en estos pacientes como en la población general, se asocia a una mayor resistencia insulínica.

ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de recogida de datos

Nacimiento (dd/mm/aaaa):		Inicio síntomas (edad años: 0,0):		Sexo (M ó F):	
Forma clínica (texto):			Casos familiares (0 ó texto):		
Test de meconio:			Electrolitos en sudor (número):		
Alelo A (nombre del gen mutado, ? ó N):			Alelo B (nombre del gen mutado, ? ó N):		
Exploración previa (6-18 m) (dd/mm/aaaa)					
Elastasa (0,0 unidades):					
Tratamiento corticoide (substancia, vía y dosis):					
Sustitución enzimática (substancia, dosis/día):					
Supl. vit D (ui/día):		Supl. Vit E (ui/día):		Supl. Vit A (ui/día):	
-Talla previa (cm: 00,0):			- Peso previo (Kg: 00,0) :		
Espirometría		- VEM (núm):		- Volumen residual (núm):	
Previa		- Cap vital (núm):		- FEV 25-75(núm):	
Fecha actual (dd-mm-aaaa):					
-Elastasa (0,0 unidades):			-TRI-MIX (0,0 unidades):		
-Tratamiento corticoide (substancia, vía y dosis):					
-Sustitución enzimática (substancia, dosis diaria total):					
Supl. vit D (u.i/día):		Supl. vit E (u.i/día):		Supl. vit A (u.i/día):	
Talla (cm: 00,0):			Peso (Kg: 00,0) :		
T.Arterial (mm): /			Glicohemoglobina (%):		
Espirometría		VEMS (núm):		- Volumen residual (núm):	
Actual: →		Cap vital (núm):		- FEV 25-75 (núm):	
Sobrecarga Oral de Glucosa (1.75 gr de glucosa/kg)					
Glucemia: G-0' (basal):		-Insulinemia: I-0' (basal):			
(mg/dl) G-30':		(μU/mL=mU/l)		I-30':	
G-60':		I-60':			
G-90':		I-90':			
G-120':		I-120':			
IGF1 (ng/mL):			Magnesio (mg/dl) (=mmol/l · 2.43):		
Calcio (ng/mL) (=mmol/l · 0,25):			Fosfato(ng/mL) (=mmol/l · 0.323):		
PTH (pg/mL = mg/l):			25-OH-vit D (pg/ml) (=pmol/l · 2,6):		
Vit A (μg/dl) (=μmol/l · 0,035) :			Vit E (mg/dl) (=μmol/l · 23,22):		
Colesterol Total (mg/dl) (=mmol/l · 0,026):			Triglicéridos (mg/dl) (=mmol/l · 0,0113):		
AST (U/l):		ALT (U/l):		F. Alcalina (U/l):	
				γ-GT (U/l):	

ANEXO 2: Comunicaciones publicadas en revistas y publicaciones efectivas o aceptadas en espera de su publicación.



Abstracts of the 34th European Cystic Fibrosis Conference: 08 - 11 June 2011. **305 Lung function improves with high serum levels of vitamin A in patients with cystic fibrosis.** C. Bousoño, D. González, F. Rivas, D. Acuña, S. Heredia, A. Sojo, A. Lázaro, J.J. Díaz Martín.

Journal of Cystic Fibrosis - June 2011 (Vol. 10 Supplement 1, Page S77)

305 Lung function improves with high serum levels of vitamin A in patients with cystic fibrosis

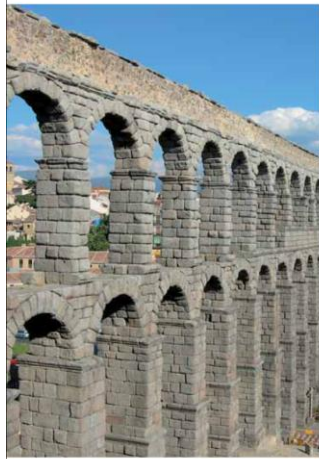
C. Bousoño¹, D. González¹, F. Rivas¹, D. Acuña², S. Heredia³, A. Sojo⁴, A. Lázaro⁵, J.J. Díaz Martín¹. ¹Hospital Universitario Central de Asturias, Pediatrics, Oviedo, Spain; ²Hospital Universitario Niño Jesús, Pediatrics, Madrid, Spain; ³Hospital Universitario Miguel Servet, Pediatrics, Zaragoza, Spain; ⁴Hospital de Cruces, Pediatrics, Bilbao, Spain; ⁵Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Pediatrics, Zaragoza, Spain

Objectives: Pancreatic insufficiency and fat and bile malabsorption predisposes patients with cystic fibrosis (CF) to fat-soluble vitamin malabsorption, despite pancreatic enzyme replacement. Several studies have associated lung injury with deficit of antioxidants. The aim of our study was to analyze the relationship between lung function and vitamin A in children and young adults with CF.

Methods: Multicenter descriptive and transversal study. During 2 consecutive visits during the same year, we checked serum levels of vitamins A, D and E in relation to functional pulmonary status obtained by spirometry in 94 CF patients – 6 to 24 years old – in absence of clinical exacerbation (no cough, fever or hemoptysis). Statistical analysis: Pearson and Spearman correlation coefficients. Multiple regression Analysis.

Results: The average dose of vitamin A supplementation was 3204 ± 1223 units/day. Serum vitamin A levels were positively correlated with FEV₁ ($r=0.250$ $p=0.015$) and FEV_{25–75} ($r=0.250$ $p=0.018$). After adjusting for pancreatic status (13% were pancreatic sufficient), the same associations remained: FEV (B=0.236 $p=0.018$) and FEV_{25–75} (B=0.324 $p=0.024$). No correlations were found with other vitamins (D and E).

Conclusion: Lung function in stable CF correlates and gradually improves as higher the serum levels of vitamin A are. This relationship is independent of pancreatic and vitamin D or E status.



Boletín de Pediatría

VOL. LII • Nº 219 • 1/2012



SOCIEDAD DE PEDIATRÍA
ASTURIAS, CANTABRIA Y CASTILLA Y LEÓN

Miembro de la Asociación Española de Pediatría

ergon

BOL PEDIATR 2012; 52: 14-18

Original

Estado nutricional en pacientes pediátricos con fibrosis quística

D. GONZÁLEZ JIMÉNEZ¹, J.J. DÍAZ MARTÍN¹, C. BOUSOÑO GARCÍA¹, M.F. RIVAS CRESPO², M.D. ACUÑA QUIRÓS³, S. HEREDIA GONZÁLEZ⁴, A. SOJO AGUIRRE⁵, A. LÁZARO ALMARZA⁶

¹Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, ²Endocrinología Pediátrica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.

³Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús. Madrid. ⁴Gastroenterología Pediátrica.

Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁵Gastroenterología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. ⁶Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



ORIGINAL BREVE

Resistencia insulínica en pacientes pediátricos con fibrosis quística y sobrepeso

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

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

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

1. Libro blanco de atención a la fibrosis quística. Federación española contra la fibrosis quística. 2001: 11-14. Disponible en: <http://www.fibrosisquistica.org/images/recursos/31.pdf>. Fecha de acceso 3 de abril 2012.
2. Morales MM, Carroll TP, Morita T, et al. Both wild type and a functional isoform of CFTR are expressed in Kidney. *Am J Physiol* 1996; 270: 1038-1048.
3. Mall M, Bleich M, Greger R, Schreiber R, Kunzelmann K. The amiloride-inhibitable Na⁺ conductance is reduced by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal but not in cystic fibrosis airways. *J Clin Invest* 1998; 102:15-21.
4. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 2007; 71:194-201.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/Home.html>. Fecha de acceso 3 de abril 2012.
6. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:558-63.
7. Lommatzsch ST, Aris R. Genetics of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30:531-8.
8. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56:1153-63.
9. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1993; 329:1308-13.

10. Kerem E, Corey M, Kerem BS, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis —analysis of the most common mutation (DF508). *N Engl J Med* 1990; 323:1517-22.
11. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51–75.
12. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 246–59.
13. Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hirche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:759–68.
14. Hirche TO, Hirche H, Jungblut S, Stern M, Wagner TO, Wiedemann B. Statistical limitations of percent ideal body weight as measure for nutritional failure in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:238-44.
15. Zhang Z, Lai HJ. Comparison of the use of body mass index percentiles and percentage of ideal body weight to screen for malnutrition in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:982–991.
16. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr* 2008; 88:161-6.
17. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:157–160.

18. Cohen JR, Schall JI, Ittenbach RF, Zemel BS, Stallings VA. Fecal elastase: pancreatic status verification and influence on nutritional status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 438–444.
19. Fuster CO, Fuster GO, Galindo AD, Galo AP, Verdugo JM, Lozano FM. Gasto energético en sujetos adultos con Fibrosis Quística (FQ): concordancia entre la calorimetría indirecta y diferentes fórmulas estimativas. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:366-372.
20. Thomson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ, Shepherd RW. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation, and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 129:367– 73.
21. Moudiou T, Galli-Tsinopoulou A, Nousia-Arvanitakis S. Effect of exocrine pancreatic function on resting energy expenditure in cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2007; 96:1521-5.
22. Shepherd RW, Greer RM, McNaughton SA, Wotton M, Cleghorn GJ. Energy expenditure and the body cell mass in cystic fibrosis. *Nutrition* 2001; 17:22-5.
23. Collins CE, O’Loughlin EV, Henry R. Discrepancies between males and females with cystic fibrosis in dietary intake and pancreatic enzyme use. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:258 –62.
24. Trabulsi J, Schall JI, Ittenbach RF, et al. Energy balance and the accuracy of reported energy intake in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:523-530.
25. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp.* 2008; 23 (suppl.2): 71-86.

26. De Gracia J, Álvarez A, Mata F, et al. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:605-9.
27. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: evidence for benefit. *Arch Dis Child* 2008; 93:7-10.
28. Cystic Fibrosis Foundation. Annual patient registry 2010. Disponible en: <http://www.cff.org/LivingWithCF/QualityImprovement/PatientRegistryReport/>. Fecha de acceso 3 de abril del 2012.
29. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P. From registry to quality management: the German Cystic Fibrosis Quality Assessment project 1995–2006. *Eur Respir J* 2008; 31:29–35.
30. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001; 56:746-50.
31. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 438-42.
32. Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J. Pediatr* 2003; 142: 624–630.
33. Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003; 112:588–592.
34. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41:583–591.

35. Lai HC, Corey M, FitzSimmons S, Kosorok MR, Farrell PM. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 531–538.
36. Rezaie M, Speight L, Duckers J, Ketchell RI. Overweight/obese CF patients, cause for concern? *J Cyst Fibros* 2010; 9: S87.
37. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005 ;147:402-4.
38. Shils M, ShikeM, Ross A, Cavallero B, Cousins R. Vitamin A and carotenoids. In: *Modern nutrition in health and disease*. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins 2006. pp. 351–75.
39. West KP Jr. Vitamin A deficiency disorders in children and women. *Food Nutr Bull* 2003; 24:S78-90.
40. Madarasi A, Lugassi A, Greiner E, Holics K, Biró L, Mozsáry E. Antioxidant status in patients with cystic fibrosis. *Ann Nutr Metab* 2000; 44:207– 11.
41. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long-term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis identified by newborn screen. *J Pediatr* 1999; 135:601– 10.
42. Graham-Maar RC, Schall JI, Stettler N, Zemel BS, Stallings VA. Elevated vitamin A intake and serum retinol in preadolescent children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:174–182.
43. Maqbool A, Graham-Maar RC, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin A intake and elevated serum retinol levels in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:137–141.

44. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45:347-53.
45. Greer RM, Buntain HM, Lewindon PJ, et al. Vitamin A levels in patients with CF are influenced by the inflammatory response. *J Cyst Fibros* 2004; 3:143-9.
46. Aird FK, Greene SA, Ogston SA, Macdonald TM, Mukhopadhyay S. Vitamin A and lung function in CF. *J Cyst Fibros* 2006; 5:129-31.
47. Huet F, Semama D, Maingueneau C, Charavel A, Nivelon J.L. Vitamin A deficiency and nocturnal vision in teenagers with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 949-51.
48. Obeid M, Price J, Sun L, et al. Facial palsy and idiopathic intracranial hypertension in twins with cystic fibrosis and hypovitaminosis A. *Pediatr Neurol* 2011; 44:150-2.
49. Cameron C, Lodes MW, Gershan WM. Facial nerve palsy associated with a low serum vitamin A level in an infant with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2007; 6:241-3.
50. Penniston KL, Tanumihardjo SA The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:191-201.
51. McCay PB, Pfeifer PM, Stide WH. Vitamin E protection of membrane lipids during electron transport function. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203:62-73.
52. Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CH Jr, Searcy MT. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann N Y Acad Sci* 1972; 203:223-36.
53. Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, Situnayake RD, Davis M. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem* 1986; 23:514-20.
54. Huang SH, Schall JI, Zemel BS, Stallings VA. Vitamin E status in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Pediatr* 2006; 148:556–559.

55. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
56. Green D, Carson K, Leonard A, et al. Current Treatment Recommendations for Correcting Vitamin D Deficiency in Pediatric Patients with Cystic Fibrosis Are Inadequate. *J Pediatr* 2008; 153:554-9.
57. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:1694-9.
58. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, et al. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:602-6.
59. Cooke NE, Haddad JG. Vitamin D binding protein (Gc-globulin). *Endocr Rev* 1989; 10:294-307.
60. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87–98.
61. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266–281.
62. Grey V, Lands L, Pall H, Drury D. Monitoring of 25-OH vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:314-9.
63. Neville LA, Ranganathan SC. Vitamin D in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Paediatr Child Health* 2009; 45:36-41.
64. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122:1014-20.

65. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest* 2005; 128:3792-8.
66. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3.
67. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo Jr CA. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384–90.
68. Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the devil is in the D-tails. *Diabetologia* 2010; 53:1545-8.
69. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005; 135:2739S-48S.
70. Boyle MP, Noschese ML, Watts SL, Davis ME, Stenner SE, Lechtzin N. Failure of high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:212-7.
71. Green DM, Leonard AR, Paranjape SM, Rosenstein BJ, Zeitlin PL, Mogayzel PJ Jr. Transient effectiveness of vitamin D2 therapy in pediatric cystic fibrosis patients . *J Cyst Fibros* 2010; 9:143-9.
72. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. VitaminD2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5387-91.
73. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854–858.

74. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, et al. Treatment and prevention of vitamin D insufficiency in cystic fibrosis patients: comparative efficacy of ergocalciferol, cholecalciferol, and UV light. *J Clin. Endocrinol. Metab* 2009; 94:2037-43.
75. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 2005; 146:681-7.
76. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32:1626-31.
77. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care* 2010; 33:221-6.
78. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:1223-5.
79. Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:241-7.
80. O’Riordan SGA, Ennis S, George S, et al. Genetics of cystic fibrosis related diabetes and nondiabetes. *Horm Res* 2007; 68(suppl. 1):44–69.
81. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol* 2003;149:53-9.
82. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43:1020-6.
83. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2007; 30 (suppl. 1): S42-7.

84. Barrio Castellanos R. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Pediatr* 2004; 60(suppl. 2):61-6.
85. Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, Lizárraga A, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Estudios longitudinal y transversal. Fundación Faustino Orbegozo. Bilbao: 2004. p.1—31.
86. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320:1240-3.
87. Leus J, Van Biervliet S, Robberecht E. Detection and follow up of exocrine pancreatic insufficiency in cystic fibrosis: a review. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 563-8.
88. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry?. *Eur Respir J* 2001;18:655-60.
89. Aitken ML, Fiel SB, Stern RC. Cystic fibrosis: respiratory manifestations. Taussig LM, Landau LI (eds). *Pediatric Respiratory Medicine*. St Louis: CV Mosby, 1999. p. 1-47.
90. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986; 315:220-4.
91. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
92. NHANES 1999-2000 Data Files, National Health and Nutrition Survey Data. Hyattsville, MD: Public Health Survey, Center for Disease Control and Prevention. Disponible en http://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/part_2a.html. Fecha de acceso 3 abril 2012.

93. James DR, Alfaham M, Goodchild MC. Increased susceptibility to peroxide-induced haemolysis with normal vitamin E concentrations in cystic fibrosis. *Clin Chim Acta* 1991; 204:279-90.
94. Hickman TB, Briefel RR, Carroll MD, et al. Distributions and trends of serum lipid levels among United States children and adolescents ages 4-19 years: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med.* 1998; 27:879-90.
95. Mora Gandarillas I, Orejas Rodríguez-Arango G, Bousoño García C, Cue García R, Ramos Polo E, Crespo Hernández M. Valoración del estado nutricional en un grupo de pacientes con fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 1996; 44:40-44.
96. Cystic fibrosis in Australia 2009. 12th Annual Report from the Australian Cystic Fibrosis Data Registry. Disponible en: http://www.cysticfibrosis.org.au/pdf/Cystic_Fibrosis_in_Australia_2009.pdf. Fecha de acceso 3 abril 2012.
97. Nir M, Lanng S, Johansen HK, Koch C. Long-term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. *Thorax* 1996; 51: 1023–1027.
98. Kerem E, Reisman J, Corey M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 326:1187–1191.
99. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest* 1998; 113:1230–1234.
100. Steinkamp G, Widemann DE. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax* 2002; 57:596–601.
101. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition,

fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008; 153:752-7.

102. Barja S, Espinosa T, Cerda J, Sánchez I. Growth and pulmonary function in Chilean children and adolescents with cystic fibrosis. *Rev Med Chil* 2011; 139:977-84.

103. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008; 14:574-81.

104. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, DC: National Academy Press, 2001: 82–161.

105. Papas KA, Sontag MK, Pardee C, et al. A pilot study on the safety and efficacy of a novel antioxidant rich formulation in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7:60–67.

106. Hayman RM, Dalziel SR. Acute vitamin A toxicity: A report of three paediatric cases. *J Paediatr Child Health* 2012; 48:E98-100.

107. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, et al. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998; 129:770–8.

108. Myhre AM, Carlsen MH, Bohn SK, Wold HL, Laake P, Blomhoff R. Water-miscible, emulsified, and solid forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:1152–9.

109. Kassaye T, Becklake MR, Receveur O, Hanley JA, Johns T. Association between vitamin A status and lung function level in children aged 6-9 years in Wukro wereda, Northern Ethiopia. *Int J Epidemiol* 2001; 30:457-64.

110. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit, juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003;158:576-84.
111. McKeever TM, Lewis SA, Smit HA, Burney P, Cassano PA, Britton J. A multivariate analysis of serum nutrient levels and lung function. *Respir Res* 2008; 9:67.
112. Hirayama F, Lee AH, Binns CW, et al. Do vegetables and fruits reduce the risk of chronic obstructive pulmonary disease? A case-control study in Japan. *Prev Med* 2009; 49:184-9.
113. Allen S, Britton JR, Leonardi-Bee JA. Association between antioxidant vitamins and asthma outcome measures: systematic review and metaanalysis. *Thorax* 2009; 64:610-9.
114. Carr SB, McBratney J. The role of vitamins in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000; 93 Suppl 38:14-9.
115. Lagrange-Puget M, Durieu I, Ecochard R, et al. Longitudinal study of oxidative status in 312 cystic fibrosis patients in stable state and during bronchial exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:43-9.
116. Couper RT, Corey M, Moore DJ, et al. Decline of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis patients with pancreatic sufficiency. *Pediatr Res* 1992; 32:179-82.
117. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:563-567.
118. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2009; 169:384-390.

119. Chavasse RJ, Francis J, Balfour-Lynn I, Rosenthal M, Bush A. Serum vitamin D levels in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:119-22.
120. Chytil F. Retinoids in lung development. *FASEB J* 1996; 10:986-992.
121. Pretel. Vitamin A deficiency rat lung alveolar basement membrane reversibility by retinoic acid. *J Nutr Biochem*. 2010; 21:227-36.
122. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008; 57:2619–2625.
123. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care* 2011; 34:1133–1138.
124. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2569–70.
125. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22:82–92.
126. Pincikova T, Nilsson K, Moen IE, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia* 2011;54:3007-15.
127. Rivas Crespo MF, Bousoño García C, Costa Romero M. Déficit de Vitamina D. Papel patogénico en la intolerancia glucídica debida a Fibrosis Quística . *An Pediatr*.2008; 68(supl. 1): 88.

128. Costacou T, Ma B, King IB, Mayer-Davis EJ. Plasma and dietary vitamin E in relation to insulin secretion and sensitivity. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10:223-8.
129. Bonet Serra B, Sánchez-Vera I, Cocho Gómez P, Quintanar Rioja A, Bueno Campaña M, Espino Hernández M. Alteraciones relacionadas con el síndrome x y bajos niveles de vitamina E en niños con obesidad y acantosis nigricans. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60:142-7.
130. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, et al. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care* 2004; 27:2166-71.
131. McSorley PT, Bell PM, Young IS, et al. Endothelial function, insulin action and cardiovascular risk factors in young healthy adult offspring of parents with Type 2 diabetes: effect of vitamin E in a randomized double-blind, controlled clinical trial. *Diabet Med* 2005 ;22:703-10.
132. de Oliveira AM, Rondó PH, Luzia LA, D'Abronzio FH, Illison VK. The effects of lipoic acid and α -tocopherol supplementation on the lipid profile and insulin sensitivity of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 92:253-60.
133. Gray B, Swick J, Ronnenberg AG. Vitamin E and adiponectin: proposed mechanism for vitamin E-induced improvement in insulin sensitivity. *Nutr Rev* 2011; 69:155-61.
134. Martin JJ, Hernandez LS, Gonzalez MG, Mendez CP, Rey GC, Guerrero SM. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in Oviedo (Asturias, Spain) 1992-2006. *Acta Paediatr* 2008; 97:955-8.
135. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:1022-8.

136. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:1005-11.

137. Munck A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4:47-56.