

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:

ENDOCRINOLOGIA, METABOLISMO E NUTRIÇÃO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ALTERAÇÕES DE TOLERÂNCIA À GLICOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES  
COM FIBROSE CÍSTICA**

Mestranda: **Melissa Barcellos Azevedo**

Orientador: Dra. Regina Helena Elnecave

Porto Alegre, agosto de 2008

## **Agradecimentos**

À Dra. Regina Elnecave, minha orientadora, agradeço pela paciência, ensinamento, confiança, carinho e amizade. Expresso minha admiração pelo seu trabalho e dedicação a essa Instituição.

À minha mãe, meu pai e meu irmão, apoio incondicional.

À amiga e colega Clarissa Capp, pela ajuda oferecida e apoio durante todo esse período, e por estar presente nos momentos mais difíceis.

À amiga Cassiane Bonatto, por me dar o privilégio de sua amizade e convivência.

À colega Bruna Zigler, por seu apoio e agradável companhia.

À amiga e colega Luciana Verçoza, pelo auxílio e disponibilidade.

Aos funcionários da zona 4 e aos Drs Flávio Hubert e Ari Fleck pela atenção e carinho.

Ao Dr. Fernando Abreu e sua equipe, pela paciência, e respeito com que me receberam, sem os quais não poderia ter realizado esse estudo.

Ao Serviço de Endocrinologia sem o qual a realização deste não seria possível.

Aos pacientes e familiares sem os quais este trabalho não se realizaria. Expresso minha admiração.

E a todos os que, de certa forma, contribuíram para realização deste trabalho.

Esta Dissertação de Mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. São apresentados dois manuscritos independentes sob a forma de artigos a serem enviados ou enviados para publicação. O primeiro é um artigo de revisão geral do tema e o segundo manuscrito é apresentado como artigo original e descreve o trabalho de pesquisa propriamente dito. A formatação diferenciada dos dois manuscritos é justificada pela escolha de envio para diferentes revistas científicas. O artigo II foi enviado para submissão à revista “European Journal of Pediatrics”.

## **SUMÁRIO**

Lista de abreviaturas	
ARTIGO I	06
ARTIGO II	07
Lista de quadros e tabelas	
ARTIGO II	08

## **ARTIGO I**

ALTERAÇÕES DE TOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETES MELITO NA FIBROSE CÍSTICA	09
Resumo	10
Abstract	11
Introdução	12
1. Características e Manifestações Clínicas das ATG e DRFC na FC	16
2. Fisiopatologia	18
2.1-Destruição das Células Pancreáticas	18
2.2-Depósito de Amilóide	19
2.3-Resistência Insulínica	20
3. Critérios Diagnósticos de ATG e DRFC	21
4. Recomendações para realização de Rastreamento	22
5 Evolução	23
6. Manejo dos Pacientes com DRFC	24
6.1-Dieta	25
6.2-Tratamento Farmacológico	25
I. Insulina	25
II. Hipoglicemiantes Orais	26
7. Monitorização	26
8. Manejo do paciente com DRFC sem hiperglicemia em jejum	26
9. Manejo dos pacientes com intolerância a glicose	27
10. Conclusão	27

Referências Bibliográficas	28
----------------------------	----

## **ARTIGO II**

“THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN NON- DIABETIC CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS”	35
Abstract	35
Keywords	36
Abbreviations	36
Introduction	37
Patient and methods	37
Statistical analysis	38
Results	38
-General characteristics	38
-OGTT and other tests	38
Discussion	39
Conclusions	40
References	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

### ARTIGO I

FC	Fibrose Cística
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ATG	Alterações de Tolerância à Glicose
DM	Diabetes Melito
DRFC	Diabetes Melito Relacionado a Fibrose Cística
TTG	Teste Oral de Tolerância a Glicose
cAMP	Monofosfato de Adenosina Cíclico
IPE	Insuficiência Pancreática Exócrina
EUA	Estados Unidos da América
TIR	Tripsina Imunorreativa
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
IG	Intolerância à Glicose
HJ	Hiperglicemia de Jejum
HLA-DR	Human Leukocyte antigen
ANTI-GAD	Ácido Glutâmico Descarboxilase
IgG	Imunoglobulina
PP	Polipeptídio Pancreático
IAPP	Islet Amyloid Polypeptide
TNF-	Fator de Necrose Tumoral
GLUT-4	Proteína Transportadora de Glicose 4
ADA	American Diabetes Association
Gj	Glicemia de Jejum
TNG	Tolerância Normal à Glicose
DNA	(Ácido Desoxirribonucleico)
CF	Cystic fibrosis
TOTG	Glucose Tolerance Oral Test
CFRD	Cystic Fibrosis Related Diabetes
IGT	Impaired Glucose Tolerance

## ARTIGO II

ADA	American Diabetes Association
BMI	Body Mass Index
BMIp	Body Mass Index percentile
<i>B cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
CF	Cystic Fibrosis
CFRD	Cystic Fibrosis Related Diabetes
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus type 2
FH	Fasting Hyperglycemia
FVC	Forced vital capacity
FEV 1	Forced Expiratory Volume in one second
GI	Glucose Intolerance
<i>H influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HDL	High Dense Lipoprotein
IGF-1	Insulin-like Growth Factor I
IGT	Impaired Glucose Tolerance
LDL	Low Dense Lipoprotein
<i>MRSA</i>	<i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i>
NCHS	National Center for Health Statistics
NGT	Normal glucose tolerance
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
<i>P aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
EPI	Exocrine Pancreatic Insufficiency
TNF $\alpha$	Tumour necrosis factor-alpha
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

## **Lista de quadros e tabelas**

### ARTIGO II

Box 1. Glucose tolerance categories in CF	44
Table 1. Characteristics of the population with altered OGTT	44
Table 2. Characteristics of the sample with altered and normal OGTT.	45
Table 3. Lipidies profile in the study	45
Table 4. Major bacteria identified in the study	46



**ARTIGO I**

**ALTERAÇÕES DE TOLERÂNCIA À GLICOSE E DIABETES MELITO NA FIBROSE  
CÍSTICA.**

Melissa Barcellos Azevedo

Dra. Regina Helena Elnecave

Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabologia e Nutrição  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## RESUMO

O objetivo dessa revisão é descrever achados clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos, o manejo, e tratamento da intolerância à glicose e diabetes melito na Fibrose Cística.

Fibrose Cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais comum na população caucasiana. Sua prevalência é de 1: 2500 nascidos vivos. Ocorre por mutações que afetam um único gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane regulator* ou *CFTR* responsável pelo transporte dos íons cloreto e outros eletrólitos através da membrana epitelial de vários órgãos e tecidos, entre os quais, pâncreas e trato respiratório. Considerada uma doença de alta morbimortalidade em virtude das complicações que provoca, principalmente doenças respiratórias e desnutrição. Nos últimos 30 anos, houve um aumento da expectativa de vida dessa população, apesar disso, outras complicações passaram a surgir como as alterações de tolerância à glicose (ATG) e a diabetes melito (DM). Diabetes melito relacionado a fibrose cística (DRFC) e ATG estão relacionadas à diminuição da sobrevida na FC, pois estão associadas à progressão mais rápida do declínio da função pulmonar e à piora do estado nutricional nesses pacientes. O teste oral de tolerância à glicose (TTG) tem sido utilizado para identificar alterações mais precoces de tolerância à glicose e diagnosticar DRFC principalmente sem hiperglicemia de jejum. Apesar de não ser totalmente elucidado pela literatura, a prevenção ou a monitorização das ATG, assim como o diagnóstico de DRFC e do seu tratamento quando indicado, parecem estar associados a estabilização da doença pulmonar e do estado nutricional e, com isso, a melhora da sobrevida desses pacientes.

## **ABSTRACT**

The aim of this review was to describe the epidemiological, clinical and pathological features, the management and treatment of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus in cystic fibrosis.

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disease in the Caucasian population. Its prevalence is about 1:2500 for live births. It occurs by mutations that affect a single gene that encodes the protein cystic fibrosis transmembrane regulator or CFTR responsible for the transport of chloride ions and other electrolytes through the epithelial membrane to various organs and tissues, including, pancreas and respiratory tract. Considered a disease of high morbimortality because the complications it causes especially respiratory diseases and malnutrition. Over the last 30 years, there was an increase in life expectancy of this population; however, other complications began to emerge as the changes in glucose tolerance and diabetes mellitus (DM). Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) and impaired glucose tolerance (IGT) are related to decreased survival in CF, as they are associated with more rapid progression of decline in lung function and the deterioration of nutritional status in these patients. The oral glucose tolerance test (OGTT) has been used to identify the earlier changes in the glucose tolerance and diagnose of CFRD mainly without fasting hyperglycemia. Although not fully elucidated by literature, the prevention or the monitoring of IGT, and the diagnosis of CFRD and its treatment when indicated, appears to be linked to the lung disease stabilization, nutritional status and thereby survival improvement of these patients.

## INTRODUÇÃO

Fibrose Cística (FC) é uma desordem de origem genética autossômica recessiva. Acomete todos os grupos étnicos, sendo mais comum em caucasianos da Europa, Estados Unidos e Canadá. Nessas populações, a incidência da doença clínica é em torno de 1: 2500 nascidos vivos (1-6). No Brasil, a frequência ocorre por volta de 1: 10000 nascidos vivos, existindo uma heterogeneidade grande e incidência variável entre as regiões do país (7). A condição é determinada por mutações em um único gene. Esse gene, localizado no cromossoma 7q31.2, codifica um polipeptídeo, com 1.448 aminoácidos denominado *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*. Essa é uma proteína de membrana, que através do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), regula os canais de íons cloreto de células epiteliais, além do transporte de água e outros eletrólitos. A deleção de um resíduo de fenilalanina no códon 508 ( $\Delta F508$ ) é a mais comum, correspondendo, aproximadamente, entre 70% a 80% das mutações presentes em populações caucasianas da Europa. (1-6, 8,9). No Brasil, um estudo demonstrou uma prevalência mais baixa, por volta de 47% dos pacientes com FC são portadores dessa mutação. (10).

A anormalidade ocorre nos referidos canais, provocando uma hiperviscosidade da secreção ductal e progressivo dano obstrutivo em muitos órgãos e tecidos, incluindo-se o pâncreas, células do trato respiratório, gastrointestinal, hepatobiliar e reprodutivo, bem como das glândulas sudoríparas (2-6,8).

A forma clássica da doença é clinicamente caracterizada por infecções crônicas de vias aéreas e cavidades paranasais; esteatorréia e fezes anormais, causadas pela insuficiência pancreática exócrina

(IPE); perda de peso em qualquer faixa etária; déficit de crescimento em crianças e adolescentes; infertilidade em homens, pela azoospermia obstrutiva e valores de cloreto no suor, de 60 a 100 mmol/L. Já a forma não clássica da FC é caracterizada por manifestações clínicas fenotípicas atípicas, ou seja, geralmente os pacientes têm função pancreática normal, manifestação leve ou mesmo ausência de doença pulmonar, e podem apresentar dosagem normal ( $\leq 40$ mmol/L), ou minimamente elevada (40 a 60 mmol/L) de cloreto no suor. A doença não clássica representa de 2% a 10% de todos os casos diagnosticados (2,11,12).

A FC deve ser diagnosticada pela presença de pelo menos um achado fenotípico ou história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhada de elevação anormal da concentração de cloro no suor, em duas ocasiões diferentes ou, em casos especiais, identificação genética de duas mutações no gene CFTR (11,12).

O teste do suor através da iontoforese quantitativa pela pilocarpina é o padrão ouro para confirmação do diagnóstico de FC. Considera-se teste positivo dosagem de íons cloreto acima de 60mmol/L, entretanto, esse teste deve sempre ser interpretado com cautela, levando-se em consideração a idade do paciente, quadro clínico e experiência do médico em diagnosticar FC (1, 7, 11-13).

Na maioria das vezes, o diagnóstico pode ser feito nos primeiros meses de vida. Mais de cinquenta por cento de todos os pacientes com FC nos Estados Unidos da América (EUA) são diagnosticados entre 6 meses e um ano de vida (11, 14). No Brasil, a idade média ao diagnóstico é aos 4 anos de vida. (7). As principais formas de apresentação da doença nesse período são a disfunção

respiratória, por infecções pulmonares recorrentes e/ ou diarreia. Íleo meconial é a apresentação mais precoce na FC, podendo ocorrer em 15-20% dos casos (6,8). Na FC, o quadro de má absorção intestinal, associado a infecções respiratórias de repetição, causam um processo inflamatório sistêmico, aumentando o gasto energético e o consumo protéico, podendo levar à desnutrição grave e ao declínio da função pulmonar, demonstrando a necessidade do diagnóstico já nos primeiros meses de vida. O diagnóstico precoce da FC está associado ao crescimento adequado e melhora da função pulmonar durante a infância (14- 18).

Dessa forma, programas de triagem neonatal têm sido adotados em alguns países desde 1970 (12). No Brasil, tais programas foram introduzidos como rotina apenas em alguns centros a partir de 2001 (15). Vários protocolos são usados na triagem neonatal para a fibrose cística em todo o mundo. Geralmente, realiza-se dosagem da tripsina imunorreativa (TIR) em duas ocasiões diferentes. Atualmente, muitos programas realizam, além da dosagem da TIR, a análise de DNA (ácido desoxirribonucléico) para identificação das mutações mais frequentes, elevando a sensibilidade do diagnóstico para acima de 90% (12,15).

Aproximadamente, 1000 mutações *CFTR*, associadas à FC, são conhecidas (9). Entretanto, em aproximadamente 1% dos indivíduos com FC nenhuma mutação tem sido encontrada. Além disso, em torno de 18% dos casos apenas um gene anormal será identificado. Da mesma forma, a presença de ambos os genes anormais não exclui a possibilidade de o paciente apresentar uma segunda mutação atenuante, como exemplo, pode-se citar situações em que pacientes homocigotos para  $\Delta F508$ , com concentração normal de eletrólitos no suor, têm uma segunda mutação R553Q presente. Assim, a análise isolada de genotipagem não pode excluir o diagnóstico (1, 11, 13).

De acordo com dados do *Cystic Fibrosis Foundation (CFF) de 2006*, considerado o registro anual de FC criado em 1955, com participação de mais de 115 centros nos EUA, dos 24.487 pacientes com FC, 44,6% tinham idade acima de 18 anos. Em 1970, a expectativa média de vida dessa população era de 16 anos e, atualmente, aproxima-se de 36,9 anos (14). Embora essa doença esteja associada a uma alta morbimortalidade, esse aumento significativo na sobrevida dos portadores de FC se deve a avanços da terapia medicamentosa do tratamento da doença pulmonar e IPE, intervenção precoce e prevenção da desnutrição, assim como identificação e tratamento das outras manifestações clínicas da doença. Entretanto, a melhora da sobrevida dos pacientes com FC nos últimos anos determinou o aparecimento de outras complicações, como as relacionadas ao metabolismo dos carboidratos, diabetes melito (DM) e alterações de tolerância à glicose (ATG) (19, 20, 21, 22).

A prevalência de diabetes melito na FC está relacionada ao avanço da idade. Em torno de 5% a 6% da população de fibrocísticos na Europa e EUA são portadores de diabetes. Na Dinamarca, através do teste de tolerância à glicose que é realizado anualmente, identificou-se que mais de 50% dos pacientes acima dos 30 anos tinham diabetes (20,21). Essa alteração costuma ser precedida por intolerância à glicose (IG) cujo tempo de duração é variável (23). De acordo com *CFF* de 2003, dos 21.742 pacientes com FC, 16,9% com idade acima dos 13 anos tinham DRFC, já necessitando de tratamento com insulina (19). Um estudo prospectivo realizado por *Solomon e colaboradores* analisou uma população pediátrica com FC, com idade entre 10 e 18 anos, dos quais 4,3% apresentaram diagnóstico de DRFC sem hiperglicemia de jejum (HJ) (idade média ao diagnóstico foi 15,2 anos) (24). Dados epidemiológicos mais recentes do *CFF* de 2006 notificaram a presença de DRFC e IG em 19,5% da população (14).

Esse é um artigo de revisão que tem como objetivo descrever as principais características epidemiológicas, clínico-laboratoriais e fisiopatológicas relacionadas ao metabolismo da glicose na Fibrose Cística.

### **1. Características e Manifestações Clínicas das ATG e DRFC na FC**

DRFC é considerada uma entidade distinta, inclui-se na classificação da American Diabetes Association (ADA) como “Outros tipos específicos de Diabetes”, ou seja, não é nem tipo 1 nem tipo 2, entretanto pode apresentar características clínicas semelhantes a dessas patologias (20- 23, 25). O diagnóstico costuma ocorrer numa faixa etária em torno de 18 e 21 anos (26). Parece desenvolver-se mais em mulheres do que em homens. Manifesta-se, inicialmente, de forma insidiosa e os pacientes podem permanecer assintomáticos, mesmo a doença estando presente há algum tempo. Fenotipicamente podem ser magros ou desnutridos, além disso, podem ocorrer retardo de crescimento na infância e retardo puberal na adolescência (20, 22, 26,27).

Assim como no DM tipo 2, no DRFC muitos pacientes produzem insulina suficiente para bloquear a cetogênese. Poliúria e polidipsia eventualmente ocorrem quando o diagnóstico é realizado e cetoacidose é rara. Além disso, a deficiência de glucagon pode proteger contra a formação de cetonas (20,22, 23, 27).

Outra situação freqüente nessa população é o quadro de diabetes transitório que pode ocorrer em determinadas situações e condições clínicas como nos períodos de internações, agudização da doença, pelo uso de corticóide por tempo prolongado, terapia enteral ou parenteral e hepatotoxicidade causada por determinados medicamentos como antibióticos (20,23).



Algumas mutações como  $\Delta F508$  classe II têm maior associação com DRFC, enquanto outras, como mutações classe IV, cujas manifestações clínicas da FC são mais brandas, menos comumente associam-se ao DRFC. A mutação  $\Delta F508$  é considerada um potencial preditor da função pancreática exócrina na FC. De 70% a 85% dos pacientes carreadores dessa mutação apresentam IPE. ATG e DRFC são complicações freqüentes em adultos jovens tanto homozigotos como heterozigotos para essa mutação (21,28-30). Os pacientes não apresentam marcadores imunológicos do sistema HLA-DR (21, 22, 26).

Ao contrário do que ocorre no DM tipo 1, em que anticorpos anti-ilhotas são encontrados em 85% a 90% dos casos de diagnóstico, nos indivíduos com DRFC são raramente detectados. O mesmo ocorre para anticorpos contra ácido glutâmico descarboxilase (anti-GAD). O quanto esses anticorpos causam dano as células  $\beta$  e diabetes na FC ainda não é bem sabido. No entanto, algumas evidências apontam a formação de anticorpos IgG, em resposta a antígenos bacterianos, produzidos pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes com FC que desenvolvem diabetes. Essa resposta imunológica a infecções pulmonares poderiam aumentar o dano pancreático, levando ao desenvolvimento de diabetes (27,31).

Ainda não é totalmente esclarecido na literatura os fatores associados ao aparecimento das ATG e DRFC na população de fibrocísticos. Alguns têm sido estudados, tais como declínio da função pulmonar e desnutrição. Outros fatores como sexo, idade, genótipo, disfunção hepática, número de internações, insuficiência pancreática exócrina, uso de corticóide, colonização e infecções pulmonares, por determinados patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Burkholderia cepacia*, podem estar associados também (19, 20, 22, 23, 26- 28, 30-32).

Um estudo epidemiológico longitudinal demonstrou associação entre o declínio da função pulmonar e o aumento da prevalência de DM através de resultados de espirometria. Indivíduos com DRFC apresentaram maior número de infecções respiratórias e de internações. Houve piora do estado nutricional no grupo com DRFC em relação ao grupo com FC sem diabetes (19). Além disso, estudos retrospectivos têm demonstrado que o declínio da função pulmonar e piora do estado nutricional antecedem em 2 ou 4 anos o aparecimento de DRFC (33).

## **2. Fisiopatologia**

A etiologia do DRFC é complexa e os mecanismos que levam ao seu aparecimento ainda não são totalmente compreendidos, os principais supostos são: grau de destruição das células pancreáticas, depósito de amilóide no tecido pancreático e resistência insulínica. Além disso, disfunção das células  $\alpha$  (produtoras de glucagon), diminuição do polipeptídio pancreático (PP), processo auto-imune, genótipo e metabolismo protéico, influenciam esse processo (20, 22,23, 26, 31,34).

### **2.1-Destruição das Células Pancreáticas**

A destruição progressiva da arquitetura do tecido pancreático endócrino, incluindo as células  $\beta$  (beta), é o principal mecanismo para o aparecimento de DM nesses pacientes. Há diminuição na produção de insulina, mas não há deficiência total na sua produção (22,35).

A porção exócrina do pâncreas representa em torno de 80% a 85% de sua totalidade e tem uma estrutura anatômica constituída por ácinos (porção glandular). Esses ácinos formam o sistema de ductos pancreáticos responsáveis pela secreção de eletrólitos e muco para os ductos principais. O pâncreas

endócrino, por sua vez, é constituído pelas ilhotas de Langerhans, compostas por células originadas do sistema tubuloductal. Ele é constituído por quatro tipos celulares principais. As células  $\beta$  produtoras de insulina, as células  $\alpha$  secretoras de glucagon, as células delta que produzem somatostatina e as células PP que contêm o polipeptídeo pancreático (27, 31, 36).

Aproximadamente 85% das pessoas com FC exibem sinais e sintomas de IPE e há uma forte associação entre IPE e desenvolvimento de DRFC. A secreção de insulina e de outros hormônios produzidos pelo pâncreas endócrino são normais nos pacientes com FC e sem IPE. Por outro lado, nem todos os pacientes com IPE desenvolverão DRFC ou ATG. Estudos demonstram que a primeira fase de produção da insulina e a secreção de peptídeo C, em resposta à infusão de glicose ou pela realização de outros testes de estímulo estão diminuídos em pacientes adultos com fibrose cística e insuficiência pancreática exócrina (34, 37-39).

A diminuição da produção de insulina pelas células beta ocorre pela presença de fibrose pancreática e infiltração gordurosa que se instalam devido à insuficiência do pâncreas exócrino, causando um desarranjo da arquitetura das ilhotas pancreáticas e a perda de grande parte delas. Percebe-se uma diminuição em aproximadamente 50% na concentração de células  $\beta$  semelhantemente ao que ocorre no DM tipo 2 ou nos casos de pancreatite crônica idiopática (27, 31).

Além disso, outros hormônios secretados pelo pâncreas como glucagon e o polipeptídeo pancreático estão diminuídos, o que demonstra dano e disfunção em outras porções da estrutura da ilhota pancreática. Entretanto, não é sabido por que níveis de somatostatina estão elevados (20).

## **2.2-Depósito de Amilóide**

O depósito de amilóide é outra característica da alteração estrutural da arquitetura das ilhotas pancreáticas nos pacientes com DRFC. Pode ocorrer também em pacientes com DM tipo 2, mas não naqueles com tipo 1 ou com FC sem diabetes. O amilóide, que é composto principalmente por uma subunidade, polipeptídeo amilóide de ilhota ou *IAPP* (*Islet amyloid polypeptide*), forma fibrose intracelular citotóxica às células  $\beta$ .

Em seres humanos, *IAPP* é expresso quase que exclusivamente nas células beta do pâncreas sendo co-secretado com insulina sem promover fibrose. Não é sabido o quanto esse depósito de tecido amilóide contribui para a disfunção das células beta dos pacientes com FC, possivelmente, está associado a algum defeito genético (27, 31, 40, 41).

### **2.3- Resistência Insulínica**

O papel da resistência insulínica na fisiopatologia do DRFC ainda não está bem elucidado. Algumas evidências apontam que resistência à insulina na FC ocorre principalmente nos períodos de maior estresse e agudização da doença.

Na FC o estado catabólico permanente, decorrentes das infecções respiratórias de repetição e do quadro de desnutrição, provocam uma resposta inflamatória caracterizada pelo aumento de hormônios contra-regulatórios como cortisol e catecolaminas, aumento na liberação de citocinas como interleucina 1 e 6, elevação do fator de necrose tumoral (TNF  $\alpha$ ). Além disso, a terapia, com glicocorticóides em altas doses, e a hepatotoxicidade, provocada pelo uso de determinados fármacos, causam alterações do metabolismo da glicose por um mecanismo possivelmente relacionado à resistência insulínica (20, 27, 31, 42, 43).

A translocação da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT-4) do compartimento intracelular para a superfície é necessária para o transporte normal de glicose para dentro da célula, entretanto, anormalidades na proteína CFRT podem alterar essa translocação contribuindo para resistência insulínica (26,27,31).

### **3. Critérios Diagnósticos de ATG e DRFC**

Em virtude da associação entre declínio da função pulmonar e aumento da mortalidade na FC, e pelo DRFC ser tão comum nessa população, é de fundamental importância a identificação precoce das ATG que possam ocorrer nela (21-23).

O consenso de 1998 de FC, *Consensus Conference on Cystic Fibrosis – related diabetes* adotou os mesmos critérios da ADA para determinar as alterações de tolerância à glicose e diagnóstico de DM a partir do teste de tolerância oral à glicose (TTG) (glicemia em jejum (Gj) e 2 horas após a ingestão de 1,75g de glicose/kg de peso, máximo 75g de glicose) (25).

São eles: tolerância normal à glicose (TNG) ( $G_j \leq 126\text{mg/dL}$  e após 120 minutos  $\leq 140\text{mg/dL}$ ), intolerância à glicose (IG) ( $G_j \leq 126\text{mg/dL}$  e após 120 minutos entre 140 e 199 mg/dL), DRFC sem hiperglicemia no jejum (HJ) ( $G_j \leq 126\text{mg/dL}$  e após 120 minutos  $\geq 200\text{mg/dL}$ ) e DRFC com hiperglicemia no jejum ( $G_j \geq 126\text{mg/dL}$  e após 120 minutos  $\geq 200\text{mg/dL}$ ) (21,25).

Há o critério diagnóstico adicional para definir DRFC, o qual inclui:  $g_j \geq 126\text{mg/dL}$  em duas ou mais ocasiões, uma  $g_j \geq 126\text{mg/dL}$  e glicemia casual  $\geq 200\text{ mg/dL}$  a qualquer momento do dia (sem considerar a hora do dia ou a última refeição consumida), ou glicemia casual  $\geq 200\text{ mg/dL}$  em duas ou

mais ocasiões em paciente sintomático (21).

O consenso de FC denominou DRFC com hiperglicemia de jejum e DRFC sem hiperglicemia de jejum para fins de controle e tratamento (21).

#### **4. Recomendações para realização de Rastreamento**

De acordo com Consenso de 1998, diagnóstico e rastreamento de ATG e DRFC devem ser realizados nas seguintes situações (14, 20,21):

- 1- Glicemia de jejum anualmente para todos os pacientes com IPE e idade  $\geq 14$  anos, clinicamente estáveis.
- 2- TTG deve ser considerado para crianças e jovens adultos que apresentarem sinais ou sintomas tais como: como dificuldade em ganhar ou manter peso mesmo com intervenção nutricional adequada, retardo de crescimento, retardo puberal e infecções de repetição sem resposta ao tratamento.

Entretanto, alguns centros mundiais diferem em relação ao momento ideal para realização do TTG como rastreamento na FC. Nos EUA, um centro de referência em FC, na Universidade de Minnesota, tem como rotina a realização do TTG desde 1987 em pacientes a partir dos 5 anos de idade (23). Na Dinamarca e no Canadá o TTG é recomendado a partir dos 10 anos (24,39).

#### **5. Evolução**

Dados da literatura e de centros mundiais revelam aumento da mortalidade nos portadores de FC

que apresentam ATG ou DRFC (20,21). *Finkelstein e colaboradores*, avaliaram a sobrevida de pacientes portadores de FC com a mesma faixa etária e verificaram que enquanto 60% dos não diabéticos permaneciam vivos aos 30 anos, apenas 25% com DM sobreviveram até essa idade (44).

Alguns mecanismos supõem que as anormalidades de tolerância à glicose aceleram piora do quadro de desnutrição na FC e declínio da função pulmonar. Diminuição do peso ou desnutrição se correlacionam inversamente com sobrevida na FC e a falha em se manter pelo menos 70% do peso corporal ideal determina um risco de mortalidade em 2 anos de 50% (20).

Na FC existe uma forte relação entre desnutrição e declínio da função pulmonar. Esses indivíduos encontram-se num estado catabólico permanente. As infecções respiratórias de repetição e o estado de má absorção intestinal perpetuam um processo inflamatório crônico. Essa condição aumenta o consumo protéico e diminui sua síntese. Há consumo de massa magra necessária para uma função respiratória normal (20,45).

Uma resposta adaptativa a essa situação seria a conservação da composição protéica, porém, nos pacientes com DRFC, a deficiência insulínica causa um balanço protéico negativo, contribuindo ainda mais para o aumento da morbimortalidade nessa população (20, 23, 46).

Além disso, pacientes com DRFC e do sexo feminino parecem ter pior prognóstico quando comparados ao sexo masculino com essa mesma patologia (47).

Em relação às complicações cardiovasculares, atualmente ainda não há evidência de associação de doença aterosclerótica e DRFC. A hipertensão assim como a hipercolesterolemia são incomuns

(22,48).

Já nas complicações microvasculares, como a maioria dos indivíduos com FC desenvolvem diabetes a partir da segunda e terceira décadas de vida e como a sobrevida dos pacientes com FC é atualmente estimada por volta de 37 anos de idade, não há tempo suficiente de diabetes para desenvolverem essas complicações, quando comparado à população de diabéticos tipo 1 ou tipo 2. São poucos os estudos na literatura demonstrando o impacto das complicações microvasculares no DRFC (14, 48).

Indivíduos com DRFC com HJ podem apresentar retinopatia e nefropatia, entretanto a prevalência é inferior aquela encontrada no diabetes tipo 1 ou tipo 2. Já neuropatia periférica e gastroparesia podem ocorrer com uma frequência semelhante. O rastreamento anual para as complicações microvasculares é recomendado após cinco anos de diagnóstico de DRFC com HJ. (22,48,49).

## **6. Manejo dos Pacientes com DRFC**

O tratamento da doença primária em si é muito complexo o que justifica a formação de uma equipe multidisciplinar.

Do ponto de vista do diabetes, os principais objetivos do tratamento são:

- 1- Manutenção e adequação do estado nutricional, avaliado em crianças e adolescentes através das medidas de peso e de altura e acompanhamento do desenvolvimento puberal. Em adultos, monitoração do controle do peso;



2- Nos diabéticos, controle da glicemia e prevenção de hipoglicemia.

### **6.1-Dieta**

A dieta no DRFC padronizada deve ser hiperproteica, hiperlipídica e sem restrição calórica, sendo utilizados principalmente carboidratos simples. Nesses casos, o controle metabólico da hiperglicemia é obtido apenas com uso de insulina quando essa for indicada (20, 21, 26).

O manejo da dieta no DRFC é diferente do diabetes tipo 1 ou tipo 2. Enquanto esses objetivam restrição calórica para prevenir ganho de peso e diminuir a resistência insulínica, no DRFC essa conduta é contra-indicada, pois há risco de piora do quadro de desnutrição e da função pulmonar (26,36).

Da mesma forma, enquanto no diabetes tipo 1 ou tipo 2 a restrição de alimentos ricos em gordura saturada são contra-indicados na prevenção da doença cardiovascular, no DRFC devido ao risco de desnutrição e em virtude do quadro de má-absorção intestinal de gorduras pela IPE, não há restrições para qualquer tipo de ingestão de gordura (26, 36).

### **6.2 Tratamento Farmacológico**

#### **I. Insulina**

A insulina é o único tratamento farmacológico e é apenas indicado nos casos DRFC com hiperglicemia de jejum, hiperglicemia de jejum transitória ou esporádica, hiperglicemia como consequência da terapia enteral ou parenteral (26, 36, 50,51).

Os pacientes geralmente requerem doses baixas de insulina e, de preferência, utilizam insulinas de ação rápida ou ultra-rápida (Aspart ou Lispro) antes das refeições principais ajustadas de acordo com a contagem de carboidratos. As doses de insulina também devem ser ajustadas nos períodos de infecções agudas, no uso de corticóides e nos períodos de internação. Em relação ao uso de bomba, não há um consenso na literatura e nenhuma recomendação formal (26,50).

## **II. Hipoglicemiantes Orais**

Os hipoglicemiantes orais não são recomendados, a não ser no contexto de pesquisas clínicas (26,50).

As sulfaniluréias, por estimularem a liberação de insulina naqueles pacientes que ainda têm uma reserva de células  $\beta$ , podem trazer algum benefício, porém, provocam efeitos, tais como hepatotoxicidade e hipoglicemia. As glinidas, que também estimulam a secreção de insulina, podem ser uma opção nos casos de DRFC com hiperglicemia de jejum, mas também provocam hipoglicemia, distúrbios gastrointestinais e distúrbios transitórios visuais. Metformina é contra-indicada pelo risco de hepatotoxicidade, acidose láctica, hipoxemia e por provocar efeitos colaterais relacionados ao trato gastrointestinal. Tiazolidionas também provocam hepatotoxicidade e não há estudos na literatura suficientes aprovando sua utilização na FC (26).

## **7. Monitorização**

Monitorização contínua é o método ideal para avaliar variações de glicemia, entretanto, há uma baixa aceitação. O método mais utilizado são as dosagens séricas de glicemia em jejum e pré-prandiais,

além da dosagem de hemoglobina glicosilada. (26, 50,51).

### **8. Manejo do paciente co DRFC sem hiperglicemia em jejum**

Pacientes com DRFC sem hiperglicemia de jejum devem seguir as mesmas recomendações que aqueles com DRFC com hiperglicemia de jejum em relação à dieta e à atividade física, assim como no que se refere ao controle glicêmico periódico e à prevenção das complicações microvasculares (21, 23, 26, 50).

### **9. Manejo dos pacientes com intolerância a glicose**

Até o momento, não há recomendações específicas no manejo dos pacientes com FC e intolerância à glicose. Mas como esses pacientes têm risco para desenvolverem diabetes, devem ser observados periodicamente (21, 23, 26, 46,52).

### **10. Conclusão**

Na FC, a prevalência das ATG, assim como DRFC têm aumentado nos últimos anos, pelo aumento da sobrevida desses pacientes. DRFC é considerada uma das complicações mais frequentes e mais graves da FC e está associada ao declínio da função pulmonar e do estado nutricional. Dessa forma, a identificação precoce das ATG, através do TTG, assim como o diagnóstico de DRFC, principalmente sem hiperglicemia de jejum são de fundamental importância. (50, 52).A monitorização das alterações precoces de tolerância à glicose, a intervenção e o tratamento adequado, quando houver hiperglicemia de jejum, são imperiosos para evitar a piora do prognóstico desses pacientes e as complicações crônicas (50, 52, 53).

## Referências

1. Stern C R. The Diagnosis of Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 336:487-91, 1997.
2. Knowles M R, Durie P R. What is Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 347:439-442, 2002.
3. Quinton P M. Physiological Basis of Cystic fibrosis: A Historical Perspective. *Physiol Rev* 79:3-22, 1999.
4. Ratjen F, Döring G. Cystic Fibrosis. *The Lancet* 361:681-89, 2003.
5. Rowe S M, Sorscher E J. Cystic Fibrosis: mechanisms of disease. *N Engl J Med* 352:1192-2001, 2005.
6. Nissim- Rafinia M, Linde L, Kerem B. The CFTR Gene: Structure, Mutations and Specific Therapeutic Approaches. In *Cystic Fibrosis in 21<sup>st</sup> Century Progress in Respiratory Research*, 1<sup>th</sup> Edition, S Karger A G Publisher, 2-10, 2006.
7. Ribeiro J D, Ribeiro M A, Ribeiro A F. Controvérsias na fibrose cística- do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J)* 78: S171-S186, 2002.
8. Steven M, Miller BS, Sorscher EJ. Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 352:1992-2001, 2005.
9. Mckone E F, Emerson S S, Edwards K L, Aitken M L. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 361:1671-1676, 2003.
10. Raskin S, Ferrari-Pereira L, Reis F C, Abreu F, Marostica P *et al*. Incidence of cystic fibrosis in Five different states of Brazil as determined by screening of p.F508 del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros* 7:15-22, 2008.
11. Reis JC, Damasceno N. Fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)* 74 :S74-S94, 1998

12. Karczeski B A, Cutting G R. Diagnosis of Cystic Fibrosis, CFTR- related Disease and Screening. In Cystic Fibrosis in 21<sup>st</sup> Century Progress in Respiratory Research, 1<sup>th</sup> Edition, S Karger A G Publisher, 69-76, 2006.
13. Dalcin P T, Silva F A. Fibrose cística no adulto: aspectos diagnósticos e terapêuticos. J Bras Pneumol 34 (2):107-117, 2008
14. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report, Bethesda, Maryland, 2006.
15. Santos G C, Domingos M T, Wittig E O, Riedi C A, Rosário N A. Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. J Pediatr (Rio J) 81 (3): 240-244, 2005.
16. Wang S S, O' Leary L A, FitzSimmons S C, Khoury M J. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. J Pediatr 141:804-810, 2002.
17. Levy L D, Durie P R, Pencharz P B, Corey M L. Effects of long-term nutritional rehabilitation on body composition and clinical status in malnourished children and adolescents with cystic fibrosis. J of Pediatr 107:225-230, 1985.
18. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, et al. Nutrition in patients with Cystic Fibrosis; A European Consensus. J Cyst Fibros 1:S51-S75, 2002.
19. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran A, Liou TG and Morgan WJ. Epidemiology of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. J Pediatr 146: 681-87, 2005.
20. Hardin DS and Moran A. Diabetes Mellitus in Cystic Fibrosis. Endocrinol Metab Clin North Am 28:787-801, 1999.
21. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D et al . Diagnosis, screening and

management of Cystic Fibrosis related Diabetes Mellitus. A Consensus Conference Report. *Diabetes Research and Clinical Practice* 45:61-73, 1999.

22. Manna T D, Setian N, Rodrigues J C. O Diabete melito na fibrose cística : uma comorbidade cada vez mais freqüente. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52: 188-197, 2008.
23. Moran A, Doherty L, Wang X and Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 133:10-17, 1998.
24. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnns D, Zielensh J et al. Glucose Intolerance in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 142: 128-132, 2003
25. American Diabetes Association. Glucose intolerance in Cystic Fibrosis. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30(1):42-47, 2007.
26. Alves C.A D, Aguiar R A, Alves A.C S, Santana M.A. Diabetes melito: uma importante comorbidade da fibrose cística. *J Bras de Pneumol* 33(2): 213 -221, 2007.
27. Brennan A L, Geddes D M, Gyi K M, Baker E H. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 3:209-222, 2004.
28. Adler A I, Gunn E, Haworth C S, Bilton D. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med.* 24(10):1143-8, 2007.
29. Preumont V, Hermans M P, Lebecque P, Buysschaert M. Glucose homeostasis and genotype-Phenotype Interplay in Cystic Fibrosis Patients with CFRT Gene  $\Delta F508$  Mutation. *Diabetes Care* 30:1187-1992, 2007.
30. Adler A I, Shine B S F, Chamnan P, Haworth C S, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and

adults. *Diabetes Care* 31: 1789- 1 794, 2008.

31. Lanng S. Glucose Intolerance in Cystic Fibrosis Patients. *Paediatr Respir Rev* 2:253-259, 2001.
32. Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A, Colombo C, Lapichino L, Reali M F, Padoan R, Calevo M G, Casciaro R, Alessandri A D, Haupt R. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatrica* 96:736-739, 2007
33. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patient with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 151:684-687, 1992.
34. Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros* 6: 376-383, 2007.
35. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol.* 149:53-59, 2003.
36. Mackie A.D.R, Thornton S J and Edenborough. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 20:425-436, 2003.
37. Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Milagros A, Escobar E and Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol.* 152:241-47, 2005.
38. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder M E, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol* 41: 217-223, 1994
39. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five years prospective study. *B M J* 311: 655-659, 1995.

40. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC and Butler PC. Diabetes Mellitus in Cystic Fibrosis is characterized by Islet Amyloidosis\*. J Clin Endocrinol Metab 81:1267-71, 1996.
41. Johnson K, O'Brien T D, Betsholtz C, Westermark P. Islet Amyloid, Islet-Amyloid Polypeptide, And Diabetes Mellitus. The New England Journal of Medicine 321: 513-518, 1989.
42. Austin A, Kalhan SC, Orenstein D, Nixon P and Arslanian S. Roles of Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction in the Pathogenesis of Glucose Intolerance in Cystic Fibrosis. J Clin Endocrinol Metab 79 : 80-85, 1994.
43. Hardin D S, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer D K. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. J Pediatr 130:948-956, 1997
44. Finkelstein S M, Wielinski C L, Elliot G r, Warwick W J, Barbosa J, Wu S C, Klein D J. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. J Pediatr 112: 373-377, 1988.
45. Dodge J A, Turck D. cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 20: 531-546, 2006.
46. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein Metabolism in Clinically Stable Adult Cystic Fibrosis Patients with Abnormal Glucose Tolerance. Diabetes 50:1336-43, 2001.
47. Milla C E, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. Diabetes Care 28:2141-2144, 2005.
48. Schwarzenberg S J, Thomas W, Olsen T W, Grover T, Walk D, Milla C, Moran A. Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. Diabetes Care 30:1056-1061, 2007.
49. Berg J M W , Morton A M, Kok S W, Pijl H, Conway S P, Heijerman H G M. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). J Cyst Fibros, 2008.



50. Allen H F, Gay E C, Klingensmith G J, Hamman R F. Identification and Treatment of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Care* 21:943-948, 1998.
51. Mohan K, Miller H, Burhan H, Ledson M J, Walshaw M J. Management of cystic fibrosis related diabetes: a survey of UK cystic fibrosis centers. *Pediatr Pulmonol* 43(7):642-7, 2008.
52. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatric* 83:849-853, 1994.
53. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: Why should patients be screened? *J Pediatr* 142:97-99, 2003

1 THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN NON- DIABETIC CHILDREN AND  
2 ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

3  
4  
5 Melissa Barcellos Azevedo<sup>1</sup>, Regina Helena Elnecave<sup>1</sup>

6 <sup>1</sup>Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio  
7 Grande do Sul, 90035-003 Porto Alegre, RS, Brazil

8  
9  
10 e-mail: [rhelnecave@gmail.com](mailto:rhelnecave@gmail.com)

11 Telephone/FAX: 55-51-2101.8127

12  
13  
14 **Abstract**

15 This is a cross-sectional study involving non diabetic children and adolescents with cystic  
16 fibrosis (CF) seen at the Pediatric Pneumology Clinic at Hospital de Clínicas de Porto  
17 Alegre (HCPA), Brazil. An Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) with 1.75g glucose/kg  
18 body weight- max 75 g was done in 58 outpatients (1.9-16.9 years) with no evidence of  
19 acute infection or intercurrent. Glucose intolerance was found in six and Diabetes (no  
20 fasting hyperglycemia and 120' glucose > 200 mg/dl), in one; all were older than 10 years.  
21 These 7 patients were compared to the 29 with normal OGTT who were older than 10 years  
22 in the group, regarding physiological and pathological characteristics. The patients with  
23 altered OGTT were older ( $14.3 \pm 1.24$  vs  $10.57 \pm 3.55$  years,  $p < 0.001$ ), were affected by FC  
24 for longer time ( $12.92 \pm 2.60$  vs  $8.98 \pm 3.88$  years,  $p < 0.006$ ), had a higher number of  
25 hospitalizations (6 [5-16] vs 3[1.5- 8.5],  $p < 0.029$ ). No significant differences were found  
26 regarding gender, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second  
27 ( $FEV_1$ ) and body mass index percentile (BMI<sub>p</sub>). Conclusion: In this small study the  
28 finding of new cases of altered OGTT were found in children > 10 years.

29

30 **Keywords:** Cystic fibrosis, glucose intolerance, cystic fibrosis related diabetes, oral  
31 glucose tolerance test

32

33

34

35

36 **Abbreviations**

37 ADA American Diabetes Association

38 BMI Body Mass Index

39 BMIp Body Mass Index percentile

40 *B cepacia* Burkholderia cepacia

41 CF Cystic Fibrosis

42 CFRD Cystic Fibrosis Related Diabetes

43 CFTR Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

44 DM Diabetes Mellitus

45 DM2 Diabetes Mellitus type 2

46 FH Fasting Hyperglycemia

47 FVC Forced vital capacity

48 FEV 1 Forced Expiratory Volume in one second

49 GI Glucose Intolerance

50 *H influenzae* *Haemophilus influenzae*

51 HCPA Hospital de Clínicas de Porto Alegre

52 HDL High Dense Lipoprotein

53 IGF-I Insulin-like Growth Factor I

54 IGT Impaired Glucose Tolerance

55 LDL Low Dense Lipoprotein

56 *MRSA* *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

57 NCHS National Center for Health Statistics

58 NGT Normal glucose tolerance

59 OGTT Oral Glucose Tolerance Test

60 *P aeruginosa* *Pseudomonas aeruginosa*

61 EPI Exocrine Pancreatic Insufficiency

62 TNF  $\alpha$  Tumour necrosis factor-alpha

63 USA United States of America

64 WHO World Health Organization

65 **Introduction**

66 In the last 30 years, survival of patients with Cystic Fibrosis (CF) has greatly increased due  
67 to the enhanced treatments of pulmonary disease, the main cause of death, and to  
68 prevention of malnutrition [5, 36]. However, other complications such as, CF related  
69 Diabetes Mellitus (CFRD) and impaired glucose tolerance (IGT) emerged and became a  
70 part of the basic illness [3, 8, 21, 25], with increasing prevalence with age [2, 5, 8, 16].  
71 Approximately 5-10% of 9-17 year-old CF patients, 15-20% of those 18-24 and 43% of the  
72 ones at the age of 30 years have diabetes [5]

73 The changes in glucose metabolism in CF, especially diabetes, are not considered  
74 mere co-morbidities appearing with the worsening and the progression of the disease, but  
75 are also associated with poor prognosis [2, 7, 8, 17, 23]. Patients with CFRD live less than  
76 the ones without this complication. *Finkelstein and cols* demonstrated that while 60% of  
77 the patients with CF and no Diabetes mellitus (DM) survived up to 30 years, less than 25%  
78 of those with DM reached this age [7].

79 The oral glucose tolerance test (OGTT) is used to screen IGT and DM without  
80 fasting hyperglycemia. The 1998 Cystic Fibrosis Consensus Conference on CFRD,  
81 recommends that screening for CFRD should start at the age of 13 years [25], however the  
82 incidence of changes in glucose metabolism in patients with CF is increasing from around  
83 the age of 10 years [14, 24, 35]. Screening with OGTT is started at the age of 10 years, in  
84 centers in Canada and Denmark [14, 35] and at the age of 5 years in Minn, USA [24].

85 Altered glucose metabolism in CF is related to pulmonary disease, nutritional status,  
86 exocrine pancreatic insufficiency (EPI), the  $\Delta F508$  mutation in Cystic Fibrosis  
87 Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), liver dysfunction, female gender, acute  
88 or chronic respiratory infections and the use of glucocorticoids and hospitalizations [3, 7, 8,  
89 21- 24, 31, 33, 35]. Adults and children with IGT and CFRD show worsening of their  
90 nutritional status and of their pulmonary function when compared to the patients with CF  
91 and no disturbed glucose metabolism [13, 17, 23, 29].

92 The aim of this study is to identify changes in glucose metabolism in children and  
93 adolescents with CF seen at HCPA, Brazil, and to describe the clinical and laboratory  
94 characteristics related to IGT and CFRD.

95  
96 **Patients and Methods**

97 This is a cross-sectional study done between December, 2006 and January, 2008 in  
98 children and adolescents followed at the Cystic Fibrosis Clinic of the Pediatric Pneumology  
99 Service in Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. One hundred one non  
100 diabetic patients with CF were interviewed for the study; only those not using oral  
101 glucocorticoids, not hospitalized and/or without exacerbated pulmonary disease (increase of  
102 coughing frequency, change in volume and color of sputum, change in the lung X-ray  
103 pattern, fever) and no indication for antibiotics for the treatment of acute respiratory  
104 infection 3 weeks prior to undergoing the OGTT were included. Eleven patients presented  
105 with, at least, one of these conditions, one vomited during the test, 17 did not show for the  
106 test, 10 refused to take part in the study and 4 test results were not found

107 A total of 58 patients underwent the OGTT, according to the guidelines of the World  
108 Health Organization (WHO) [39]. After an 8 hours fast, serum glucose levels were  
109 determined at times 0 and 120 minutes after the intake of 1.75g glucose/kg body weight –  
110 max 75g glucose. Serum glucose was assayed by the UV-hexokinase enzymatic method.  
111 Patients were classified according to the criteria of the American Diabetes Association

112 (ADA) and of the 1998 Cystic Fibrosis Consensus Conference on CFRD, as shown in box  
113 1. [1,25]. In the fasting blood sample IGF-I radioimmunoassay, and lipids (total cholesterol,  
114 high density lipoprotein (HDL) and triglycerides) assayed by colorimetric homogeneous  
115 enzymatic method were assessed, and the low density lipoprotein (LDL) was calculated  
116 using the Friedewald equation. All patients had sputum cultures within the 30 day period  
117 before they underwent the OGTT. All laboratory tests were done at the Clinical Pathology  
118 Laboratories of HCPA. The data on pulmonary function assessed by spirometry (Forced  
119 expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>) and Forced vital capacity (FVC) ) [32], hepatic  
120 disease assessed by the hepatic score [38], exocrine pancreatic insufficiency (EPI) inferred  
121 in these patients by the use of pancreatic enzymes, and the presence of the ΔF508 mutation  
122 were made available by the pneumology service.

123 Nutritional status was assessed from the calculation of the body mass index  
124 percentile (BMI p) by National Center for Health Statistics (NCHS) [28].

125 This study was approved by the Ethics in Research Committee of HCPA and the  
126 Informed Consent was signed by parents/guardians or patients when appropriate.

127

### 128 **Statistical Analysis**

129 Categorical variables were described as absolute frequencies and percentages.  
130 Continuous variables were described as mean and standard deviation when symmetrical  
131 and median and 25 and 75 percentile range when asymmetrical. The Chi-Square test and  
132 the Fisher's Exact Test were used for categorical variables; the Student t Test for  
133 independent samples and the Mann-Whitney test were used for comparing quantitative  
134 variables. The 5% significance level was adopted. The SPSS 14.0 - Professional  
135 Statistics™ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software was used.

136

## 137 **Results**

### 138 **General Characteristics**

139 In the sample assessed, only 1 patient was not caucasian and 31 (53.4%) were male;  
140 the mean (± SD) age was 11.02 ± 3.57 years; CF was diagnosed at a median (P25-P75) age  
141 of 17 months (3.75-72) and the mean time of disease was of 7.29 ± 4.42 years; the mean  
142 birth weight was 3085.18 ± 582.21 g and the current BMIp was 46.81 ± 27.29. About one  
143 third of the patients had a family history of DM type 2.

144

### 145 **OGTT and other tests**

146 Of the fifty eight patients studied, seven (12.5%) showed altered OGTT, six of which  
147 IGT and one CFRD with no fasting hyperglycemia (FH).The characteristics of these  
148 patients are depicted in table 1. All seven were older than 12 years, the oldest being the one  
149 with CFRD with no FH, longer duration of disease and IGT in previous OGTT at the age of  
150 15 years.

151 Two of the seven patients with altered OGTT had low IGF-I levels and very low  
152 BMI percentile had moderate to severe pulmonary insufficiency and were colonized with  
153 *Pseudomonas aeruginosa* mucoid (*P aeruginosa*) and *Methycillin Resistant Staphylococcus*  
154 *aureus* (MRSA). (Table 1)

155 Only the patients older than 10 years (n=36) were considered for comparison  
156 purposes; seven (19.4%) had altered OGTT and 29 (80.6%), normal (Table 2).

157 The patients with altered OGTT were older, had longer duration of disease and had  
158 more hospitalizations than those with a normal test. The BMIp and the IGF-I levels were

159 lower in patients with altered than those with normal OGTT although not significantly  
160 different. The two groups were not statistically different regarding gender, age at the  
161 diagnosis of CF, lipid profile , EPI, hepatic score and pulmonary function (Table 2 and 3).

162 The main bacteria found in sample studied are depicted in table 3.

## 164 Discussion

165 The general clinical characteristics found in this study are similar to those in the  
166 literature [5, 34].

167 In the present study, seven (12.5%) new cases of disturbed glucose metabolism were  
168 found, all older than 12 years (six with IGT and one with CFRD with no FH). These  
169 findings were different from those of *Moran and cols.* who demonstrated IGT in 34% of 5-  
170 9 years old patients, and in 38% of those 10-19; they also found that 6% of the 5-9 years  
171 old and 15% of the 10-19 years old patients had CFRD with no FH [24]. It should be  
172 emphasized that in the present study the OGTT was done in ideal conditions according to  
173 the ADA/WHO recommendations [1, 39], while in the study cited, the use of  
174 glucocorticoids was not considered an exclusion criterion [24, 26, 35].

175 When only the patients older than 10 years (n=36) are considered, altered OGTT was  
176 found in 19.4%; similar to the 20% incidence of altered OGTT (17% IGT and 4.3% CFRD  
177 with no hyperglycemia) in 10-18 years old patients reported by Solomon and cols.[35].

178 The patients with altered OGTT were older, had longer duration of the disease and  
179 more hospitalizations than the group with normal OGTT, in accordance to what was  
180 observed in other studies [5, 14-16, 21].

181 In the present study the mean BMIp was below 50, similar to other reports [5, 34].  
182 Weight and height below the 5<sup>th</sup> percentile occurs in approximately 20% of the patients  
183 with CF [40]. Malnutrition is one of the main factors associated to increased  
184 morbimortality in CF, maintaining direct relationship with declining pulmonary function  
185 [5, 20, 29, 40]. Mean BMIp in the group with altered OGTT was lower than in the group  
186 with normal OGTT, although not significantly different. Differently from what occurs in  
187 type 2 DM, which is associated to high BMI, some studies show an association between  
188 reduced BMIp and CFRD [17, 21]. This relationship was not observed by others [16, 23].

189 Another relevant finding was that in the group with altered OGTT the two patients  
190 with lower BMIp also showed low IGF1 levels, however, most patients in both groups  
191 show normal IGF1. In CF patients with impaired nutritional status low IGF- I levels are  
192 associated with low BMI [37].

193 There were no changes in lipid levels in the sample studied. The most frequent lipid  
194 alteration in CF is hypertriglyceridemia [6].

195 As the  $\Delta F508$  mutation was assessed only in one patient in the altered OGTT group,  
196 no conclusions could be drawn from this finding. In the present study no patient had the  
197 diagnosis of cirrhosis; however, the patient with CFRD with no FH had a history of  
198 hepatitis B virus infection. One of the patients with altered OGTT showed heart failure.  
199 Among the comorbidities allegedly associated to altered glucose metabolism are hepatic  
200 disease, asthma, aspergillosis and heart failure [21].

201 Reduced pulmonary function was not observed in the group with altered OGTT,  
202 differently from other studies which demonstrated an association between worsening of  
203 pulmonary function in CF, with both, IGT and CFRD [13, 16, 17, 21, 29]. *Moran and cols.*  
204 demonstrated an association of the severity of insulin deficiency and the decline in  
205 pulmonary function with time in CF patients [23].

206 The prevalence of *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) and *Burkholderia*  
207 *cepacia* (*B. cepacia*) was low in the two groups studied, and the most prevalent bacteria  
208 was *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) followed by *P aeruginosa* mucoid

209 *P aeruginosa* is the major bacteria responsible for the increase in mortality and in  
210 chronic respiratory infections in CF [4, 11, 30]. The mucoid variant is characterized by  
211 anti-microbial multiresistance and associated with low pulmonary function and poor  
212 clinical outcome [4, 11, 22].

213 In the present study, the prevalence of *MRSA* was higher in the group with altered  
214 OGTT, although not significantly, also higher than what has been reported [5].

215 The prevalence of *MRSA* varies considerably in different centers or countries. The  
216 2006 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry indicates a general prevalence of 18.5%  
217 and that in the 11-17 years age group, of approximately 20%, ranging from zero to 23%  
218 during childhood [4, 5]. It is associated with worsening of pulmonary function, number of  
219 hospitalizations and intravenous antibiotics [27, 36].

220 There is little information about different bacteria and impaired glucose metabolism  
221 in CF. Some studies demonstrate higher prevalence of *B. cepacia*, *P. aeruginosa* or  
222 multiresistant *P. aeruginosa* in patients with CFRD [3, 21, 22], however, they may be a  
223 confounding factor. Severe pulmonary disease is associated to the appearance of GI or DM.  
224 In fact, those with more severe pulmonary disease have had the disease for a longer time,  
225 higher number of infections, higher number of infecting or colonizing bacteria, higher  
226 number of hospitalizations, use more antibiotics, show more antimicrobial resistance, and  
227 especially, are more nutritionally and immunologically compromised [3,5,8]. Insulin  
228 resistance may appear.[2, 3, 8, 9, 24]

229 Acute or chronic respiratory infections promote an inflammatory state mediated by  
230 cytokines, interleukin 1, tumor necrosis factor-alpha (TNF  $\alpha$ ) which associated to  
231 malnutrition cause a permanent catabolic state, or excessive energy expenditure that may be  
232 enhanced by any associated degree of insulin deficiency [3, 8, 10, 19, 24]

233 To the present moment, it is unknown whether clinical deterioration in CF causes  
234 IGT and DM or whether pre-diabetes causes deterioration of the clinical status [16, 17, 18].  
235 According to *Lanng and cols.*, the decline in pulmonary function and the weight loss  
236 precede the diagnosis of diabetes by 2 to 4 years [17].

237 In addition, the progression of the disorder is variable, that is, not all patients with  
238 IGT will become diabetic and not all patients with severe pulmonary disease and nutritional  
239 compromise will have DM or any degree of insulin deficiency [8].

240 More studies are necessary to define the progression and repercussion of GI and DM  
241 in CF, the possibility of DM prevention, intervention on milder changes of glucose  
242 tolerance and especially, the ideal time for performing an OGTT.

#### 243 **Conclusion**

244 Although this study has limitations due the small number of patients and cross-sectional  
245 design, the finding of new cases of altered OGTT were similar to those in the literature in  
246 children > 10 years. Younger children had normal OGTT.

247 **References**

248

249

1. American Diabetes Association (2007) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 [Suppl 1] 42-47.

250

251

2. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, Grasset E, Sermet I, de Blic J, Lenoir G, Robert JJ (2008) Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 152 (4): 540-545.

252

253

254

3. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH (2004) Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 3:209-222.

255

256

257

4. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A (2006) *Cystic Fibrosis in 21<sup>st</sup> Century*. S Karger AG Publisher, London 1st ed. Basel, Switzerland, pp 131-137 and 153-159.

258

259

5. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2006, Bethesda, Maryland.

260

261

6. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A (2002) Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 75(6): 1005-1011.

262

263

7. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliot GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, Klein DJ (1988) Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 112: 373-377.

264

265

8. Hardin DS and Moran A. (1999) Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:787-801.

266

267

9. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. (1997) Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 130:948-956.

268

269

10. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, Owens DR, Routledge PA, Shale DJ (2002) Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 165(4): 495-500.

270

271

272

273

11. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. (1990) Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 116(5):714-719.

274

275

276

12. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms H K, Hodson M E, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, McKenzie SG (2001) European Epidemiologic Registry

277

278



- 279 of Cystic Fibrosis (ERCF): Comparasion of major misease manifestations between  
280 patient with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 31:1-12.
- 281 13. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G,  
282 McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B (2001) Investigators of the European  
283 Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis Presence of cystic fibrosis-related  
284 diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic  
285 fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr*  
286 *Pulmonol* 32 (5):343-350.
- 287 14. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C (1995) Glucose tolerance in  
288 patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 311:655-659.
- 289 15. Lannig S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Nerup J, Koch C (1991) Glucose tolerance  
290 in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 66: 612-616.
- 291 16. Lannig S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C (1994)  
292 Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic  
293 complications. *Acta Paediatric* 83:72-77.
- 294 17. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C (1992) Influence of the development  
295 of diabetes mellitus on clinical status in patient with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*  
296 151:684-687.
- 297 18. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C (1994) Diabetes mellitus in cystic  
298 fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatric*  
299 83:849-853.
- 300 19. Lannig S. (2001) Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*  
301 2:253-259.
- 302 20. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC (2001)  
303 Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*  
304 153(4):345-352.
- 305 21. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran A, Liou TG and Morgan WJ (2005)  
306 Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr* 146: 681-687.
- 307 22. Merlo CA, Boyle MP, Diener-West M, Marshall BC, Goss CH, Lechtzin N (2007)  
308 Incidence and risk factors for multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*  
309 in cystic fibrosis. *Chest* 132 (2):562-8.

- 310 23. Milla CE, Warwick WJ, Moran A (2000) Trends in pulmonary function in patients  
311 with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. Am  
312 J Respir Crit Care Med 162:891-895.
- 313 24. Moran A, Doherty L, Wang X and Thomas W (1998) Abnormal glucose  
314 metabolism in cystic fibrosis J Pediatr 133:10-17.
- 315 25. Moran A, Hardin D, Rodman D et al (1999) Diagnosis, screening and management  
316 of Cystic Fibrosis related Diabetes Mellitus. A Consensus Conference Report.  
317 Diabetes Research and Clinical Practice 45:61-73.
- 318 26. Moran A, Milla C (2003) Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: Why  
319 should patients be screened? J Pediatr 142:97-99
- 320 27. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M (2005) Risk factors for acquisition of  
321 methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) by patients with cystic  
322 fibrosis. J Cyst Fibros 4(1):49-52.
- 323 28. National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for  
324 Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).  
325 <http://www.cdc.gov/growthcharts>
- 326 29. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, Strandvik B,  
327 Mckenzie S G (2001) Factors associated with poor pulmonary function: cross-  
328 sectional analysis of data from the ERCF. Eur Respir J 18: 298-305.
- 329 30. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R (1995) Effects of *Pseudomonas aeruginosa*  
330 colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic  
331 fibrosis. Pediatr Pulmonol 19(1):10-15.
- 332 31. Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buysschaert M (2007) Glucose  
333 homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with  
334 CFRT Gene  $\Delta F508$  Mutation. Diabetes Care 30:1187-1992.
- 335 32. Rodrigues J C, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Almeida MB, Silva  
336 F<sup>o</sup> LVF, Adde FV (2002). Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes.  
337 J Pneumol 28 (Supl 3): S1-S238.
- 338 33. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Harms H K, Hardt H (1995) Genetic  
339 determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. J Pediatr  
340 127:441-443.

- 341 34. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, et al (2002) Nutrition  
342 in patients with Cystic Fibrosis; A European Consensus. *J Cyst Fibros* 1:51-75.
- 343 35. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnns D, Zielensh J et al.(2003) Glucose  
344 Intolerance In Children With Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 142: 128-132.
- 345 36. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Bärmeier H, Ratjen F;  
346 for the Emerging Bacteria Study Group. (2005) Prospective evaluation of emerging  
347 bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 4(1):41-48.
- 348 37. Taylor AM, Bush A, Thomson A, Oades PJ, Marchant JL, Bruce-Morgan C, Holly  
349 J, Ahmed L, Dunger DB (1997) Relation between insulin-like growth factor-I,  
350 body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 76 (4):304-  
351 309.
- 352 38. Williams GJ, Evanson J.E, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D (1995)  
353 An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J*  
354 *Hepatol* 22:513-521.
- 355 39. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes  
356 mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, 1999.
- 357 40. Zemel BS, Jawad AF, Sinmons SF, Stallings VA (2000) Longitudinal relationship  
358 among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic  
359 fibrosis: analysis of the cystic fibrosis foundation national CF patient registry. *J*  
360 *Pediatr* 137:374-380.

361 Box 1 Glucose tolerance categories in CF

Category	Fasting glucose (mg/dL)	2h glucose after OGTT(mg/dL)
Normal Glucose Tolerance <sup>a</sup>	<126	<140
Impaired glucose tolerance <sup>a</sup>	<126	140-200
CFRD with no FH <sup>b</sup>	<126	>200
CFRD with FH <sup>b</sup>	≥126	OGTT not necessary

362 CFRD, cystic fibrosis related diabetes; FH, fasting hyperglycemia; OTTG, oral glucose  
 363 tolerance test; ADA, American Diabetes Association; FH, fasting hyperglycemia

364 <sup>a</sup>ADA guidelines

365 <sup>b</sup>*Cystic Fibrosis Consensus Conference on CFRD*, 1998 subdivides the DM classification  
 366 according to the absence or presence of FH.

367

368 Table 1. Characteristics of the population with altered OGTT

Characteristics	1	2	3	4	5	6	7
OGTT fasting/120	89/153	105/178	105/180	93/203 <sup>a</sup>	100/149	111/164	94/140
Gender (M/F)	M	M	F	M	M	F	F
Age (years)	14.7	15.3	14	16	12.3	14.5	13.3
Age of CF diagnosis (months)	19	18	4	1	57	5	12
Time of disease (years)	8.3	13.08	13.66	15.91	7.58	10.08	12.33
BMIp	18	32	14	43	7 <sup>b</sup>	61	71
IGF-1	Normal	Normal	Low	Normal	Low	Normal	Normal
EPI (Yes/No)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
ΔF508 mutation (Yes/No)	No	Yes	No	No	No	No	No
Hepatic Score	3	5	3	3	3	3	3
Comorbidities (Yes/ No)		Yes <sup>c</sup>		Yes <sup>d</sup>			
Diabetes Family History (Yes/No)	No	No	No <sup>e</sup>	No	Yes	No	No
N <sup>o</sup> of hospitalizations	16	4	23	6	16	5	5
FVC (%)	63	100	52.72	76.34	42.9	105.22	97.6
FEV <sub>1</sub> (%)	54.37	100	39.2	50.31	21.6	84.72	89.05
<i>P aeruginosa</i> (Yes/No)	No	No	Yes <sup>f</sup>	No	Yes <sup>f</sup>	Yes	Yes <sup>f</sup>
<i>S aureus</i> (Yes/No)	Yes <sup>g</sup>	No	Yes <sup>g</sup>	Yes	Yes <sup>g</sup>	Yes	Yes

369 OTTG, oral glucose tolerance test; M, male; F, female; BMI, body mass index; IGF-1,  
 370 insulin-like growth factor 1; EPI, exocrine pancreatic insufficiency; FVC, forced vital  
 371 capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second; *P aeruginosa*, *Pseudomonas*  
 372 *aeruginosa*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; *MRSA*, *Methicillin Resistant*  
 373 *Staphylococcus aureus*.

374 <sup>a</sup> first OTTG altered with fifteen years

375 <sup>b</sup> Patient receives night enteral supplementation through gastrostomy since 8 years and 4  
 376 months, 1.5 calories/ml with maltodextrine polimer 10% and vegetable oil 2.5%.  
 377 <sup>c</sup> Patient with heart failure, hypertension and dilated cardiomyopathy. Using digoxine,  
 378 propranolol and furosemide.  
 379 <sup>d</sup> Patient has positive hepatitis B sorology  
 380 <sup>e</sup> Not biological child.  
 381 <sup>f</sup> *P aeruginosa* mucoid  
 382 <sup>g</sup> MRSA

384 Table 2. Characteristics of the sample with altered and normal OGTT.

Characteristic	Altered (n=7)	Normal (n=29)	p
Gender (male) n (%)	4 (57.1)	16 (55.2)	1.000*
Age (years) <sup>a</sup>	14.3±1.24	10.57±3.55	<0.001**
Age at CF <sup>b</sup> diagnosis (months)	12(4-19)	24(3-84)	0.236***
Duration of disease (years) <sup>a</sup>	12.92±2.60	8.98 ±3.88	< 0.006**
BMI (p) <sup>a</sup>	35.14±24.35	43.27±22.50	0.404**
IGF-1 n (%) normal	5 (71.4)	21 (80.8)	0.089****
EPI n (%)	7 (100)	22 (75.9)	0.303*
Normal Hepatic Score n (%)	6 (85.7)	18 (62.1)	0.384****
Diabetes Family History n (%)	1(14.3)	11(40.7)	0.378****
Number of hospitalizations <sup>b</sup>	6 (5-16)	3 (1.5-8.5)	<0.029***
FVC (%)	76.82±24.82	87.43±20	0.234**
FEV <sub>1</sub> (%)	62.75±28.96	82.62±24	0.065**

CF, cystic fibrosis; BMI, body mass index; IGF-1, insulin-like growth factor 1; EPI, exocrine pancreatic insufficiency; FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second.

\*Fisher Exact test

\*\*Student's t test for independent samples.

\*\*\*Mann-Whitney test

\*\*\*\* Chi-Square test

<sup>a</sup> mean±SD

<sup>b</sup> median (P25-P75)

385

386 Table 3. Lipidies profile in the study.

	Altered (n=7)	Normal (n=29)	p
Total cholesterol	116,57mg/dL ±19,19	128,40 mg/dL ±27,02	0,286*
HDL <sup>a</sup>	42mg/dL ±7,48	46,03 mg/dL ±10,76	0,359*
LDL <sup>a</sup>	55,42mg/dL ±10,01	66,70 mg/dL ±24,14	0,072*
Triglycerides	72 mg/dL (66-105)	90mg/dL (72,25-129)	0,362**

387 <sup>a</sup> HDL, high dense lipoprotein, LDL, low dense lipoprotein

388 \*Student's t test for independent samples.

389 \*\*Mann-Whitney test

390 Table 4 Major bacteria identified in the study

Bacteria n (%)	Altered (n=7)	Normal (n=29)	p*
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (85.7)	22(75.9)	1.000
<i>Methycillin Resistant Staphylococcus aureus</i>	3 (42.9)	3 (10.3)	0.073
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (14.3)	5 (17.24)	1.000
<i>Pseudomonas aeruginosa mucoid</i>	3 (42.9)	7 (24.13)	0.370
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (14.3)	5 (17.2)	1.000
<i>Haemophylus influenzae</i>	1 (14.3)	4 (13.8)	1.000

391 \*Chi-Square test

392