

Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística

R. Barrio Castellanos

Unidad de Diabetes Pediátrica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multiorgánica que afecta, entre otros órganos, el pulmón, las glándulas sudoríparas, el hígado, las vías aéreas superiores y el páncreas. En general, en el páncreas existe fibrosis severa e insuficiencia exocrina. En los individuos con insuficiencia pancreática exocrina la disfunción pancreática endocrina es frecuente y lleva a una alteración del metabolismo hidrocarbonado que puede evolucionar hasta la diabetes (DM). Esta alteración es un evento tardío de la enfermedad y se suele desarrollar hacia al final de la segunda década¹. Debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones pulmonares y de la mejoría en el soporte nutricional se ha incrementado la supervivencia de estos pacientes por lo que el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo glucídico es cada vez más frecuente y puede llegar a afectar al 50% de la población adulta con FQ. Su desarrollo parece tener un impacto negativo en la función pulmonar e incrementar la mortalidad.

FRECUENCIA DE LA INTOLERANCIA A LA GLUCOSA EN LA FQ

La primera descripción de la intolerancia a la glucosa en la FQ la hizo Andersen en 1938. La prevalencia ha ido aumentando con diferencias entre los distintos centros, ello se debe a la distinta edad de la población controlada y sobre todo, a lo estricto que se sea en su búsqueda y diagnóstico. En Dinamarca, Lang² en un estudio prospectivo a 5 años con despistaje mediante una sobrecarga oral de glucosa (SOG), encontró diabetes en el 24% de los pacientes a la edad de 20 años y en el 76% a la edad de 30 años. En USA, en donde el despistaje se realiza mediante la determinación de la glucemia en ayunas, la prevalencia es menor. Moran³ en mayores de 5 años evidencia que el 35% tenían una tolerancia normal a la glucosa (NTG), el 37% alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), el 17% DM sin hiperglucemia en ayunas y el 11% DM con hiperglucemia en ayunas. En España, en nuestro grupo, en un estudio trasversal realizado mediante SOG

en 50 pacientes con edad media de 20,7 años encontramos: TNG en el 62%, ATG en el 20%, diabetes relacionada con FQ (DRFQ) sin hiperglucemia en ayunas en el 10% y DM con hiperglucemia en ayunas en el otro 8%.

La edad media de diagnóstico de la diabetes está alrededor de los 18 a 20 años y parece haber relación entre genotipo y fenotipo. El gen que codifica para la proteína reguladora de la conducción transmembrana de la FQ (CFTR) fue clonado en 1989 por Keren. La mutación más común encontrada es la $\Delta F508$ que se identifica en el 60-70% de los sujetos y los homocigotos para esta mutación, casi invariablemente, tienen una forma severa de insuficiencia pancreática y para la mayoría de los autores asocia un riesgo incrementado de diabetes⁴. Otros autores, como Cotellessa, sugieren que la posesión del genotipo raro N1303K también incrementa el riesgo de diabetes, aunque esto no ha sido confirmado en otros estudios.

En la expresión de la DRFQ intervienen dos factores: la edad y la presencia de insuficiencia pancreática exocrina. La alteración hidrocarbonada suele manifestarse al final de la segunda década de la vida, de manera más precoz en la mujeres coincidiendo con el comienzo más temprano de la pubertad (ya que esta añade insulino-resistencia).

Los sujetos con DRFQ tienen menor propensión a la cetosis que los que padecen DM tipo1 y raramente presentan cetoacidosis, posiblemente debido a la persistencia de una aceptable reserva de la secreción basal de insulina y al déficit asociado de glucagón.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DRFQ

La causa primaria de la DRFQ es el déficit de insulina y no se conoce totalmente el papel que puede jugar la resistencia a la misma. En su expresividad clínica intervienen, entre otros factores, la malnutrición, las infecciones, el tratamiento esteroideo, el incremento del gasto energético, el déficit de glucagón, la malabsorción, la alteración de la función hepática y la pubertad. Dado que muchos

de estos factores fluctúan, la tolerancia hidrocarbonada también puede fluctuar en el tiempo.

La alteración pancreática es progresiva y el déficit de insulina no se hace evidente hasta que se ha perdido en una proporción importante la producción de insulina⁵. La secreción basal de insulina parece preservada en FQ con y sin diabetes. Sin embargo, en los pacientes con diabetes se ha evidenciado una disminución de la secreción de insulina ante estímulos, con un pico de respuesta retardado tanto a la glucosa oral como intravenosa⁶. La respuesta de la insulina a la glucosa falla de manera progresiva, inicialmente no se produce hiperglucemia sino una disminución de la respuesta insulínica precoz a la sobrecarga intravenosa de glucosa manteniéndose la normalidad del metabolismo hidrocarbonado. Cuando la secreción de insulina se va haciendo deficiente se manifiesta primero por hiperglucemia postprandial y posteriormente aparece la hiperglucemia en ayunas.

Los niveles basales de glucagón y somatostatina (SS) son, habitualmente, normales, independientemente de la tolerancia a la glucosa que presente el paciente. La respuesta del glucagón suele estar disminuida ante los diferentes estímulos, esta alteración es progresiva con el deterioro de la tolerancia a la glucosa. Se encuentra una respuesta exagerada de SS a la arginina, semejante a la que se ve en el pancreatitis crónica. La SS puede ejercer un efecto inhibitorio paracrino sobre la secreción de insulina y glucagón. La secreción basal y estimulada del polipéptido pancreático está casi ausente en la FQ con o sin diabetes y es normal si la función exocrina es normal.

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS

En el páncreas de los adultos con FQ existe una fibrosis progresiva que lleva a atrofia acinar junto con una infiltración progresiva de células grasas. Se evidencian unas bandas fibrosas entre islotes con disminución del tamaño de los mismos. Se ha encontrado que el número de células β están reducidas en los FQ tanto con diabetes como sin ella, pero cuando existe diabetes hay una variabilidad mayor entre el tamaño de los islotes comparado con el páncreas de los sujetos con FQ sin diabetes y en los controles no diabéticos⁷. En los FQ con diabetes hay un incremento de las células productoras de SS junto a un acumulo de sustancia amiloide comparable a la que se encuentra en el páncreas de los sujetos con DM2.

INSULINO-RESISTENCIA EN DRFQ

No está totalmente clarificada la contribución de la alteración de la acción periférica de la insulina sobre la tolerancia a la glucosa en la FQ. Hay estudios en que encuentran sensibilidad normal, otros aumentada y otros disminuida. Moran⁸, mediante estudios con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, ha observado una sensibilidad normal a la insulina, tanto periférica como hepática,

en los sujetos con FQ y secreción exocrina pancreática normal. Y evidencia un incremento de la sensibilidad periférica con una resistencia hepática en los sujetos con insuficiencia pancreática y normalidad de la glucemia en ayunas. Cuando la diabetes se desarrolla, ha constatado una resistencia periférica a la insulina. Hardin⁹ encuentra un incremento de la insulino-resistencia en todos los individuos con FQ, fuera cual fuese su estatus metabólico.

En general: el declinar progresivo en la función de la célula β parece preceder a la alteración hidrocarbonada. Inicialmente, la sensibilidad periférica a la insulina se incrementa, pero con el deterioro de la tolerancia a la glucosa emerge la resistencia a la insulina, exacerbada por la hiperglucemia, las infecciones intercurrentes y el tratamiento esteroideo. Los diferentes resultados pueden deberse las distintas técnicas de estudio empleadas, edad de los sujetos y población control empleada.

DIAGNÓSTICO DE LA ALTERACIÓN HIDROCARBONADA EN LA FQ

Son muy pocos los pacientes diagnosticados de diabetes por los síntomas. En general, para un diagnóstico precoz, se requiere realizar una SOG. La glucemia aislada en ayunas o 2 horas post-prandial, la HbA1c y la primera fase de la respuesta de insulina al estímulo con glucagón o combinaciones pueden no ser suficientemente precisas para el diagnóstico. La determinación de la HbA1c no sirve para el diagnóstico de la fase preclínica e incluso clínica de la diabetes por no tener buena sensibilidad, pero es muy importante para el control del tratamiento de la diabetes. Muchos pacientes al diagnóstico tienen unos niveles de HbA1c normales; la razón no está clara, se especula con que existe un aumento en el recambio de eritrocitos en pacientes con FQ y/o insuficiente hiperglucemia para aumentar los niveles de HbA1c.

Las aproximaciones el despistaje difieren entre Europa y USA. En USA utilizan la realización de glucemia en ayunas. En Europa, Lanng¹⁰ recomienda el despistaje en todos los sujetos mayores de 10 años con SOG oral anual. En su experiencia, el 60% de los diagnosticados de ATG mediante SOG pueden revertir a la normalidad en los 12 meses siguientes. En España, en el año 2000, en el que se realizó una conferencia Consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones hidrocarbonadas en el FQ¹¹ se acordó el despistaje mediante una SOG anual en los mayores de 10 años, siempre que hubieran iniciado la pubertad aunque la SOG también está indicada en otras circunstancias¹²: en los pacientes con síntomas osmóticos inexplicables; en los incapaces de ganar o mantener peso a pesar de una óptima nutrición, ante crecimiento deficiente o retraso puberal, así como cuando se planifique un embarazo o si ya está embarazada, a las 10 semanas del mismo, y en todo paciente que vaya a entrar en un protocolo de investigación clínica.

Criterios diagnósticos de la alteración hidrocarbonada en la FQ

La nueva clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 1997 incluye la DRFQ en el grupo de otros tipos específicos de diabetes secundarios a enfermedades del páncreas exocrino. Para el diagnóstico de las alteraciones hidrocarbonadas se siguen también los criterios de la ADA de 1997.

Se reconocen 5 categorías de respuesta a la SOG en la FQ: Tolerancia normal a la glucosa (TNG): Glucemia en ayunas inferior a 110 mg/dl y a las 2 horas < a 140 mg/dl. Alteración de la glucemia en ayunas (AGA): Glucemia en ayunas entre 110 y 126 mg/dl y a las 2 horas inferior a 140 mg/dl. En la FQ debido a que se mantiene una secreción significativa de insulina los niveles de glucemia en ayunas permanecen normales durante mucho tiempo y en primer lugar se altera la respuesta glucémica post-ingesta. Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG): Glucemia en ayunas < 126 mg/dl y glucemia a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl. Diabetes relacionada con FQ (DRFQ) sin hiperglucemia en ayunas (< 126 mg/dl) y a las dos horas > a 200 mg/dl. Diabetes relacionada con FQ (DRFQ) con hiperglucemia en ayunas: Glucemia en ayunas > a 126 mg/dl y a las 2 horas > a 200 mg/dl. Además, estas circunstancias pueden ser constantes o intermitentes coincidiendo con infecciones, estrés o administración de esteroides.

El diagnóstico de DRFQ se puede hacer según tres criterios:

- Existencia de síntomas de diabetes y glucemia al azar superior a 200 mg/dl.
- Glucemia en ayunas en plasma venoso en 2 ocasiones igual o > a 126 mg/dl.
- Glucemia a las 2 horas de una SOG > a 200 mg/dl en dos ocasiones.

La mayoría de las veces el diagnóstico se hace tras estudios de despistaje que deben ser rutinarios desde la pubertad. En los pacientes que debutan con la diabetes en la primera década de la vida siempre hay que descartar que no se trate de una diabetes tipo 1 para lo cual es necesario determinar auto-anticuerpos pancreáticos.

El despistaje de DRFQ se debe realizarse en los pacientes que tienen insuficiencia pancreática exocrina asociada y son mayores de 10 años, en el paciente ambulante se realizará anualmente una SOG para definir su tolerancia a la glucosa. Si la glucemia basal es < 126 mg/dl y a las 2 horas es < 140 mg/dl se considerará normal y no se precisan más estudios. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas está entre 140 y 199 mg/dl nos encontramos ante ATG. En este caso hay que repartir la ingesta de hidratos de carbono a lo largo del día y monitorizar las glucemias ante enfermedad intercurrente o tratamiento esteroideo por el riesgo de progresión a

diabetes. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas es > 200 mg/dl nos encontramos ante una diabetes sin hiperglucemia en ayunas. No hay consenso en cuanto a la actitud terapéutica a tomar, hay que individualizar y tratar sobre todo si presentan clínica. El paciente debe realizar controles glucémicos esporádicos pero frecuentes, antes y después de la ingesta, sobre todo ante estrés, enfermedad o administración de corticosteroides. Si la glucemia basal es > 126 mg/dl y a las 2 horas > 200 mg/dl nos encontramos ante diabetes con hiperglucemia en ayunas y hay que tratar precozmente con insulina.

La DRFQ puede ser intermitente y muchos pacientes sólo precisan insulina durante los periodos de enfermedad aguda. Hay que vigilar el metabolismo hidrocarbonado mediante la monitorización de las glucemias capilares en el domicilio; esta monitorización debe ser estrecha en caso de enfermedad aguda.

En el paciente ingresado, en aquellos con insuficiencia pancreática exocrina y con edades superiores a 10 años, se les debe realizar glucemias capilares esporádicas los días primero y tercero del ingreso. Si la glucemia esporádica es > a 126 mg/dl, se hará a la mañana siguiente una glucemia en ayunas y una postprandial a las 2 horas. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas < 200 mg/dl no son necesarias más determinaciones pero hay que volver a hacer monitorización de la glucemia si cambia la situación clínica o si comienza un tratamiento esteroideo o nutrición concentrada. Si la glucemia en ayunas es > 126 mg/dl debe repetirse a la mañana siguiente, si esta persiste más de 48 horas debe comenzarse el tratamiento insulínico. Si la glucemia en ayunas es < 126 mg/dl y a las 2 horas es > 200 mg/dl hay que considerar tratamiento según las características del paciente. Si la glucemia en ayunas es > 126 mg/dl y a las 2 horas > 200 mg/dl hay que comenzar tratamiento insulínico.

En las mujeres embarazadas con FQ, por tener un riesgo alto de diabetes gestacional, se recomienda realizar una SOG de 3 horas en cada trimestre del embarazo. Antes de embarazarse deben ser sometidas a también a una SOG.

INFLUENCIA DE LA DIABETES EN LA EVOLUCIÓN DE LA FQ

Ya Finkelstein en 1988¹³ observaron que la supervivencia a los 30 años era menor en los sujetos FQ con diabetes (25% vs 60%). En 1998 el Registro Anual de la Fundación de Fibrosis Quística Americana evidenció que la existencia de diabetes en los pacientes con FQ incrementaba la mortalidad en seis veces¹⁴. Sin embargo, no todos los grupos han encontrado estas diferencias¹⁵. Estudios recientes confirman que la diabetes en los FQ es un determinante de enfermedad pulmonar severa, menor supervivencia y se asocia a empeoramiento del esta-

do nutricional así como a muerte más precoz. El grupo danés de Koch¹⁶ evidencia el impacto negativo de la diabetes sobre la evolución de la FQ en su estudio en 7.566 de pacientes con FQ. Sin embargo, Cuccinotta et al¹⁷ en un número pequeño de pacientes no lo encontraron. En la experiencia de Milla¹⁸ existía una correlación inversa entre la secreción basal de insulina y el declinar de la función pulmonar en los 4 años previos al diagnóstico, este declinar era más acusado en los sujetos con hiperglucemia en ayunas.

Se ha demostrado que el tratamiento con insulina revierte el declinar del IMC y el deterioro de la función pulmonar que precede al diagnóstico de la diabetes, encontrándose que la insulina puede reducir la frecuencia de infecciones por *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*.

ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN LA FQ

Los pacientes con alteración del metabolismo hidrocarbonado precisan para su tratamiento un grupo multidisciplinar que comprenda un equipo diabetológico especializado en la DRFQ. Entre los objetivos del tratamiento además del control glucémico están el control de los síntomas, la óptima la nutrición, el adecuado crecimiento. Hay que mantener los niveles de HbA1c entre 6,5 y 7%.

Nutrición general (tabla 1)

La dieta, que en el FQ debe ser rica en grasas y en proteínas y con un aporte calórico del 120 a 150% de los requerimientos recomendados para su edad y actividad, no debe ser modificada cuando existe una alteración del metabolismo hidrocarbonado (19). Al inicio hay que revisar los principios de la nutrición, incluyendo estilo de vida y ejercicio, momentos de la ingesta, hábitos y uso de los enzimas pancreáticos. Hay que enseñarles a calcular la cantidad de hidratos de carbono para adaptar la insu-

na. La única restricción son las bebidas con alto nivel de azúcar (a menos de que vayan acompañadas de ingesta alimenticia) y polímeros de glucosa que producen hiperglucemia.

Suplementos nutricionales

Hay que suplementar las vitaminas liposolubles: A, D y E (si hay enfermedad hepática la vitamina K). A veces precisan batidos ricos en calorías, grasas y proteínas, con contenido variable en carbohidratos, en estas circunstancias hay que adaptar la insulina.

Si no se puede mantener el peso y el crecimiento, a pesar de una dieta óptima y suplementos orales, se debe implantar una alimentación mediante sonda nasogástrica o gastrostomía o yeyunostomía. A veces se necesita insulina extra o un método de tratamiento con infusión continua de insulina para mantener la euglucemia y se requiere la realización de una monitorización frecuente de la glucemia para ajustar la insulina.

La alimentación parenteral se reservará para las enfermedades agudas severas, pancreatitis y después de la cirugía abdominal.

Tratamiento farmacológico

La insulina es el tratamiento de elección en FQ. Su administración debe ser precoz²⁰. Algún autor ha enfatizado en uso de algún antidiabético oral como las sulfonilureas²¹ o la repaglinida, en algún grupo de pacientes, en fases iniciales²². En USA restringen más el uso de la insulina a los casos con hiperglucemia en ayunas, en Europa este uso es más liberal.

El régimen insulínico hay que adaptarlo a los hábitos alimenticios y régimen de vida. Lo mejor es aportar insulina de acción rápida antes de cada ingesta. Los análogos de acción rápida pueden ser beneficiosos²². Los que no tienen hiperglucemia en ayunas no es necesario dar una insulina basal nocturna, en caso de necesitarla en la actualidad deberemos utilizar insulina glargina de duración alrededor de 24 horas.

En general, podríamos resumir, que los FQ con DM²³ deben ser tratados por un equipo multidisciplinar y seguidos por ATS y diabetólogos especializados en DRFQ, con el objetivo de obtener un óptimo estatus nutricional sin restringir la ingesta si no adaptando el tratamiento insulínico a la dieta y al estilo de vida. El régimen de insulina basal/bolus es aceptable, aunque algunos individuos pueden no requerir más que insulina rápida antes de la ingesta. Pueden necesitar infusión de insulina en los regímenes de nutrición enteral o parenteral. Se puede llegar a requerir solo terapia insulínica intermitente durante el tratamiento esteroideo, alimentación enteral o infecciones en algunos pacientes en fases iniciales de la alteración hidrocarbonada. Y finalmente, hay que hacer despistaje anual de las complicaciones microvasculares de la diabetes.

TABLA 1. Principios del tratamiento dietético diario en DRFQ comparado con la diabetes mellitus

Nutriente	DM sin FQ	DRFQ
Energía	100% de RDA o menos si sobrepeso	120-150% RDA
Grasa	30% de la energía (restricción saturadas)	30-40% (no restricción)
HC	Complejos	Complejos
HC refinados	< 25 g/día	Permitidos (evitar bebidas azucaradas sin comida)
Fibra	Soluble e insoluble	No: incrementan la saciedad
Sal	Cantidades bajas	Incrementarla
Proteínas	15% de la energía	Aumentada

OTROS ASPECTOS A CONSIDERAR EN LOS PACIENTES CON DM Y FQ

El trasplante pulmonar o hepático

La DM no es una contraindicación para el trasplante a menos que haya evidencia de un daño orgánico terminal. Después del trasplante, al añadir los inmunosupresores, incluyendo corticoides, frecuentemente hay un declinar en la tolerancia hidrocarbonada o franca diabetes. En aquellos con diabetes previa se incrementan las necesidades de insulina, aunque esto suele ser temporal. A medida que mejora el estado general y mejora la tolerancia al ejercicio los requerimientos de insulina disminuyen. Se ha realizado en algún paciente trasplante de pulmón y células β al tiempo evidenciando una reducción de las necesidades de insulina entre un 50 y 25 % durante 2 o 3 años.

Embarazo y lactancia

Los casos referidos de embarazos y lactancia en pacientes con diabetes y FQ se han centrado más en la descripción de la función pulmonar y menos a la función pancreática y nutritiva. Algunas series incluyen mujeres con diabetes (2-10%) pero con un número muy pequeño de pacientes²⁴. La diabetes en una mujer embarazada con FQ puede incrementar la morbilidad materna. En un estudio en el Reino Unido encontraron una mayor proporción de partos prematuros y cesáreas en las mujeres FQ con diabetes. En la North American Cystic Fibrosis Foundation Registry encontraron que las embarazadas con diabetes y tratamiento insulínico tenían un mayor declinar de la función pulmonar que se mantenía en los 2 años siguientes y era superior al que sufrían las mujeres con FQ sin diabetes. Es importante un estricto control pre-concepcional y durante el embarazo. Además, la mujer con FQ aunque no tenga diabetes, tiene mayor riesgo de diabetes gestacional por lo que precisan su despistaje y tratamiento intensivo. Se debe hacer una SOG antes de la concepción y cuando se confirma el embarazo y hay que repetirla a la mitad del segundo trimestre (20-24 semanas) y del tercer trimestre (30-34 semanas) a antes si la ganancia de peso de la madre no es adecuada. Se recomienda la alimentación materna del niño si el estado nutricional de la madre es bueno.

Complicaciones microvasculares

Hasta ahora, la corta supervivencia de los pacientes no ha permitido conocer el riesgo de las complicaciones microvasculares de la DRFQ. Los estudios actuales han puesto en evidencia que el riesgo puede ser semejante al de la DM tipo 1 con los mismos años de evolución y grado de control metabólico. Y aunque las complicaciones son raras en los 10 primeros años de la diabetes, existe la necesidad de un despistaje anual de las complicaciones microvasculares también en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in Cystic Fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994;83:849-85.
- Lang S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a ten year prospective study. *Diabetología* 2000;43:107A.
- Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatrics* 1998;133:10-7.
- Stewart AK, Hanna M, Corey J, Zielenski J, Tsui LC, Durie PB et al. Glucose tolerance in adults with CF: phenotype-genotype correlations. *Pediatr Pulmonol* 1997;(Suppl 14):361.
- Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T, Messina MF, Crisafulli G, Wasniewska M, Valenzise M, Cuccinotta D. 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.
- Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118:715-20.
- Lohr M, Goertchem P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Obert-holzer M et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Arch Pathol Anat* 1989;414:179-85.
- Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994;43:1020-6.
- Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatrics* 1997;130:948-56.
- Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five years prospective study. *Br Med* 1995;311:655-9.
- Barrio R, García E, Gomez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz MT. Conferencia Consenso: Despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con Fibrosis Quística. *Anales Españoles Pediatría* 2002;53:573-9.
- Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1999;28:787-800.
- Finkelstein SM, Wielinski Cl, Elliot GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatrics* 1988;112:373-7.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report. Bethesda MD: Cystic Fibrosis Foundation 1998.
- Reisman J, Corey M, Canny G, Levinson H. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. *Pediatrics* 1990;86:374-7.
- Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G et al. Presence of cystic-fibrosis related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic fibrosis. *Paediatr Pulmonol* 2001;32:343-50.
- Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10 year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999;88:389-93.
- Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:891-5.
- Wilson DC, Kalnins D, Stewart C, Hamilton N, Hanna AK, Durie PR, Tullis E, Pencharz. Challenges in the dietary treat-

- ment of cystic fibrosis related diabetes mellitus. *Clinical Nutrition* 2000;19:87-93.
- 20.** Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002;87:430-1.
- 21.** Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with inulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:351-5.
- 22.** Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis related diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1706-10.
- 23.** Mackie ADR, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2003;20:425-36.
- 24.** FitzSimmons SC, Fitzpatrick S, Thompson B, Aitkin M, Fiel S, Winnie G et al. A longitudinal study of the effects of pregnancy in 325 women with CF. *Pediatr Pulmonol* 1996;13:99-101.