

**AVALIAÇÃO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
COM FIBROSE CÍSTICA**

*GLUCOSE TOLERANCE EVALUATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
WITH CYSTIC FIBROSIS*

Melissa Barcellos Azevedo, Ticiano da Costa Rodrigues, Regina Helena Elnecave

RESUMO

Introdução: Cerca de 20% dos adolescentes com fibrose cística têm diabetes melito (DM) relacionado à fibrose cística (FC). O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) tem sido utilizado para identificar alterações no metabolismo da glicose.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi identificar as alterações no metabolismo da glicose em crianças e adolescentes com FC e descrever as características clínicas e laboratoriais relacionadas à tolerância diminuída à glicose (TDG) e DM nesse grupo de pacientes.

Pacientes e métodos: Foi realizado um estudo transversal envolvendo crianças e adolescentes com diagnóstico de FC em atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. TOTG com glicose na dose de 1,75 g/kg de peso com dose máxima de 75 g foi realizado.

Resultados: No total foram avaliados 58 pacientes (1,9-16,9 anos). TDG foi encontrada em 6 pacientes e presença de DM em 1, todos acima de dez anos de idade. Estes 7 pacientes foram comparados com os outros 29 pacientes de mesma faixa etária com TOTG normal. Os pacientes com o TOTG alterado eram mais velhos ($14\pm 1,2$ vs. $10,6\pm 4$ anos, $P<0,001$), apresentaram maior tempo de duração da FC ($13\pm 2,6$ vs. 9 ± 4 anos, $P<0,0006$) e apresentaram maior número de internações (6 [5-16] vs. 3 [1,5-8,5], $P<0,029$).

Conclusão: Neste estudo foi observada uma prevalência de alteração da tolerância à glicose de 12% em crianças e adolescentes com FC.

Palavras-chave: *Fibrose cística; tolerância diminuída à glicose; diabetes melito; teste oral de tolerância à glicose; crianças; adolescentes*

ABSTRACT

Background: About 20% of adolescents with cystic fibrosis (CF) present diabetes related to this condition. The oral glucose tolerance test (OGTT) has been used to identify alterations in glucose metabolism in these patients.

Aim: The aim of this study was to identify changes in glucose metabolism in children and adolescents with CF and to describe the clinical and laboratory characteristics related to impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes.

Patients and methods: This was a cross-sectional study involving children and adolescents with cystic fibrosis (CF). An OGTT with 1.75 g glucose/kg - max 75 g was performed.

Results: Fifty-eight individuals (1.9-16.9 years) were evaluated. IGT was found in six and diabetes in one; all were older than 10 years. These 7 patients were compared to the 29 with normal OGTT with the same age. The patients with altered OGTT were older (14 ± 1.2 vs. 10.6 ± 4 years, $P<0.001$), had longer FC duration (13 ± 2.6 vs. 9 ± 4 years, $P<0.006$), and had a higher number of hospitalizations (6 [5-16] vs 3[1.5- 8.5], $P<0.029$).

Conclusion: In this study the prevalence of impaired glucose tolerance was 12% in children and adolescents with CF.

Keywords: *Cystic fibrosis; impaired glucose tolerance; diabetes mellitus; oral glucose tolerance test; children; adolescents*

Rev HCPA 2010;30(4):327-333

Nos últimos 30 anos, a sobrevida de pacientes com diagnóstico de fibrose cística (FC) aumentou consideravelmente e em grande parte isso foi devido aos progressos no tratamento da doença pulmonar, que é a principal causa de morte entre esses pacientes, e também devido à melhora nutricional e prevenção de desnutrição nesses pacientes (1,2).

No entanto, em decorrência da maior sobrevida, outras complicações agora fazem parte do quadro do paciente com FC. A presença de diabetes melito (DM) ou tolerância

diminuída à glicose (TDG) se tornaram parte da doença de base, tanto que o DM é a comorbidade mais frequentemente associada à FC. As alterações no metabolismo da glicose aumentam em prevalência com o aumento da idade do paciente (1-8). O DM está presente em aproximadamente 5-10% dos pacientes com FC entre os 9-17 anos de idade, em 15-20% daqueles entre 18-24 anos e em 40-50% dos indivíduos adultos com FC (9).

O DM é o extremo de um contínuo de anormalidades do metabolismo da glicose nos pacientes com FC, variando desde TDG e dia-

betes laboratorial sem hiperglicemia de jejum até diabetes franco (6). É bem reconhecido que a presença de DM está associado com pior prognóstico da FC (4,7,10-12). Pacientes com diabetes e FC vivem menos do que os sem diabetes. Finkelstein et al. demonstraram que, enquanto 60% dos pacientes com FC e ausência de DM atingem os 30 anos de idade, menos de 25% daqueles com DM associado a FC chegam a esta mesma idade (10).

O metabolismo alterado da glicose na FC está relacionado a doença pulmonar, estado nutricional, insuficiência pancreática exócrina (IPE), à presença da mutação $\Delta F508$ da proteína de membrana denominada *cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR)*, disfunção hepática, sexo feminino, infecções respiratórias crônicas ou agudas, uso de glicocorticóides e a internações (3-5,10,12,14-19).

Pacientes com FC e alteração no metabolismo da glicose têm agravamento do seu estado nutricional e da sua função pulmonar (11,12,20,21). Há evidência recente de que o tratamento com insulina em pacientes com alterações iniciais do metabolismo da glicose e FC beneficiam-se da melhora na função pulmonar após 1 ano de tratamento quando comparados com o ano anterior ao início da insulina (22).

O teste oral de tolerância à glicose (TOTG) é usado para determinar a presença de DM e TDG, os valores utilizados para o diagnóstico são os mesmos que para os indivíduos sem FC. Recentemente, as diretrizes de avaliação de DM em pacientes com FC foram revisados (23) e definiu-se que a partir dos 10 anos de idade todos os pacientes com FC devem ser testados para a presença de DM, através de TOTG. Esta recomendação é baseada no fato que a piora da doença pulmonar e do estado nutricional começam em geral 6-24 meses antes do diagnóstico clínico do DM (24,25).

O objetivo deste estudo foi identificar as alterações no metabolismo da glicose em crianças e adolescentes com FC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e, descrever as características clínicas e laboratoriais relacionadas à TDG e a presença do DM neste grupo de pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Este foi um estudo transversal, realizado entre dezembro de 2006 e janeiro de 2008, em crianças e adolescentes acompanhados no Ambulatório de Fibrose Cística do Serviço de Pneumologia Pediátrica do HCPA. Cento e um pacientes sem DM e com FC foram entrevistados para o estudo. Foram incluídos apenas aqueles pacientes que não estavam usando corticóides por via oral, que não tinham sido internados e estavam sem doença pulmonar exacerbada (caracterizada por

aumento da frequência de tosse, alteração no volume e cor da expectoração, mudança no RX de tórax e febre) e sem indicação de antibióticos para o tratamento de infecção respiratória aguda por um período de pelo menos três semanas antes da avaliação. Dos 101 pacientes identificados inicialmente, 11 pacientes apresentaram, ao menos, uma dessas condições, 1 vomitou durante o teste, 17 não se apresentaram para o exame, 14 se recusaram a participar do estudo.

Um total de 58 pacientes foram submetidos ao TOTG, de acordo com as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) (26). Depois de um jejum de 8 horas, níveis séricos de glicose foram determinados entre 0 e 120 minutos após a ingestão de glicose 1,75g / kg de peso corporal (máx. de 75 g de glicose). A glicemia foi determinada pelo método enzimático UV-hexoquinase. Os pacientes foram classificados segundo os critérios da Associação Americana de Diabetes (ADA) (27): 1) TNG (glicemia em jejum <100 mg/dl e glicemia <140 mg/dl 2h após a sobrecarga oral), 2) TDG (glicemia em jejum <100 mg/dl e glicemia entre 140 e 199 mg/dl 2h após a sobrecarga oral), 3) apenas glicemia de jejum alterada, se a glicose de jejum estivesse entre 100 e 125 mg/dl com glicose <140 mg/dl 2h após a sobrecarga oral de glicose e 4) presença de DM (glicose de jejum maior ou igual a 126 mg/dl e/ou glicose de 2h após a sobrecarga oral acima de 200 mg/dl em pelo menos 2 medidas).

Na amostra de sangue em jejum foram também dosados o fator de crescimento insulino-símile 1 (IGF-1) por radioimunoensaio, lipídeos - colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides - analisados pelo método colorimétrico enzimático homogêneo e a lipoproteína de baixa densidade (LDL) foi calculada pela equação de Friedewald.

Todos os pacientes realizaram culturas de escarro no prazo de 30 dias antes de realizar o TOTG. Os dados sobre a função pulmonar avaliada pela espirometria - volume expiratório forçado em um segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) - doença hepática avaliada pela pontuação hepática, IPE inferidas nesses pacientes através da utilização de enzimas pancreáticas e a presença da mutação $\Delta F508$ foram disponibilizados pelo serviço de pneumologia (28,29).

O estado nutricional foi avaliado a partir do cálculo do percentil do índice de massa corporal (IMCp) pelo *National Center for Health Statistics (NCHS)* (30).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pais/responsáveis ou pelos pacientes antes da realização do estudo.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como frequências absolutas e percentuais. As variáveis contínuas foram descritas como média e desvio padrão quando simétrica e mediana na faixa percentual de 25 e 75 quando assimétrica. O Teste do Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher foram usados para variáveis categóricas; o Teste de Student e o teste de Mann-Whitney para comparação de variáveis quantitativas. O nível de significância de 5% foi adotado. O software SPSS 14.0 – Professional Statistics™ (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA) foi utilizado.

RESULTADOS

Características Gerais

Os dados clínicos do grupo inteiro de pacientes avaliados estão descritos na Tabela 1.

Dos cinquenta e oito pacientes estudados, sete (12%) apresentaram TOTG alterado, seis

com TDG e um paciente apresentou DM sem hiperglicemia de jejum. As características desses pacientes estão representadas na Tabela 2. Todos os sete pacientes apresentavam mais de 12 anos de idade, o mais velho era o único com DM. A duração mínima da FC era de 8 anos. Dois dos sete pacientes com o TOTG alterado apresentavam baixos níveis de IGF-1 e percentual muito baixo de IMC, tinham insuficiência pulmonar de moderada a grave, e foram colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e *Staphylococcus aureus* Resistente à Metilina (MRSA) (tabela 2).

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes avaliados.

Características	N=58
Sexo masculino	31 (53,4)
Idade (anos)	11,02 ± 3,6
Idade ao diagnóstico (meses)	17 (3,8 - 72)
Tempo de doença (anos)	7,3 ± 4,4
IMCp	47 ± 27
Peso ao nascimento (g)	3.085 ± 582
História familiar de DM	19 (33)

Dados expressos como média±DP, número de casos (%) ou mediana (P25-P75).

IMCp: percentil índice de massa corporal

Tabela 2 - Características da população com TOTG alterado.

Características	1	2	3	4	5	6	7
TOTG jejum/120min	89/153	105/178	105/180	93/203	100/149	111/164	94/140
Sexo (M/F)	M	M	F	M	M	F	F
Idade (anos)	14,7	15,3	14	16	12,3	14,5	13,3
Idade diagnóstico (meses)	19	18	4	1	57	5	12
Tempo de doença (anos)	8,3	13,1	13,7	15,9	7,6	10,0	12,3
IGF-1	Normal	Normal	Baixo	Normal	Baixo	Normal	Normal
IPE (Sim/Não)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Escore Hepático	3	5	3	3	3	3	3
História Familiar de DM	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Nº de hospitalizações	16	4	23	6	16	5	5
CVF (%)	63	100	52,72	76,34	42,9	105,22	97,6
VEF ₁ (%)	54,37	100	39,2	50,31	21,6	84,72	89,05
Tipos de bactérias	3 e 4	Não	2 e 4	3	2 e 4	1 e 3	2 e 3

TOTG, teste oral de tolerância à glicose; M, masculino; F, feminino; IMC, Índice de Massa Corpórea; IGF-1, fator de crescimento insulino semelhante 1; IPE, insuficiência pancreática exócrina; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro minuto; *Pseudomonas aeruginosa* ¹ *Pseudomonas aeruginosa* mucóide ², *Staphylococcus aureus* ³, *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA).

Os pacientes com TOTG alterado eram mais velhos (14±1,2 vs. 10,6±4 anos, P<0,001), apresentavam maior duração da FC (13±2,6 vs. 9±4 anos, P<0,0006) e apresentavam maior número de internações (6 [5-16] vs. 3 [1,5-8,5], P<0,029) do que aqueles com um teste normal. Os níveis de IMCp e IGF-1 foram menores nos pacientes com alterações do metabolismo da glicose do que aqueles com o exame normal,

embora não tenha sido estatisticamente significativo. Os dois grupos também não foram diferentes quanto ao sexo, perfil lipídico, IPE, escore hepático e função pulmonar.

As principais bactérias encontradas no grupo com TOTG alterado foram *Staphylococcus aureus* em 85,7% (N=6), *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* em 43% (N=3), *Pseudomonas aeruginosa* 14,3% (N=1), *Pseu-*

domonas aeruginosa mucoid 43% (N=3), *Burkholderia cepacia* 14,3% (N=1) e *Haemophilus influenzae* 14,3% (N=1). Enquanto nos pacientes com TNG (N=29) a frequência encontrada foi de: *Staphylococcus aureus* em 75,9% (N=22), *Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus* (MRSA) em 10,3% (N=3), *Pseudomonas aeruginosa* 17% (N=5), *Pseudomonas aeruginosa mucoid* 24% (N=7), *Burkholderia cepacia* 17% (N=5) e *Haemophilus influenzae* 14% (N=4). Foi observado mais de um germe em um mesmo paciente, o que é característico dos pacientes com FC, mas não foi observada diferença entre o tipo de germe e os 2 grupos de pacientes, com ou sem alteração da glicose.

DISCUSSÃO

No presente estudo, sete (12%) casos novos de distúrbios do metabolismo da glicose foram encontrados, todos com mais de 12 anos de idade (6 com TDG e 1 com DM). Estes resultados foram diferentes daqueles de Moran et al., que demonstraram TDG em 34% dos pacientes entre 5-9 anos de idade, e em 38% daqueles com 10-19 anos. Eles também observaram que 6% dos pacientes entre 5-9 anos de idade e 15% dos pacientes com 10-19 anos de idade apresentavam DM sem hiperglicemia de jejum (14). Deve-se ressaltar que no presente estudo o TOTG foi feito em condições ideais de acordo com as recomendações da ADA/OMS, enquanto que no estudo citado, o uso de glicocorticóides não foi considerado critério de exclusão (14,15,23,26,27), o que pode ter superestimado os resultados.

Quando somente os pacientes com mais de 10 anos de idade (N=36) foram considerados, TOTG alterado foi encontrado em 19%; achado similar à incidência de 20% em pacientes com idade entre 10-18 anos (TDG 17% e 4,3% DM), relatado por Salomon et al. (15).

Nossos pacientes com o TOTG alterado eram mais velhos, com maior duração de doença e maior número de internações que o grupo com TOTG normal, estando de acordo com o que foi observado em outros estudos (1,5,8,13,16,32).

No presente estudo, o IMCp médio foi inferior a 50, semelhante a outros relatos (1,31). Peso e altura abaixo do percentil 5% ocorreu em aproximadamente 20% dos pacientes com FC (33). A desnutrição é um dos principais fatores associados à crescente mortalidade na FC, mantendo relação direta com o declínio da função pulmonar (1,20,34,35). O IMCp médio do grupo com TOTG alterado foi inferior ao do grupo com o teste normal, embora sem significância estatística. Diferentemente do que ocorre no DM tipo 2, que está associado a um IMC elevado, alguns estudos mostram uma asso-

ciação entre IMC reduzido e DM na FC (5,10).

Em pacientes com FC com estado nutricional alterado, baixos níveis de IGF-1 estão associados ao baixo IMC (31). No presente estudo, 2 pacientes com os menores IMC também apresentaram baixos níveis de IGF-1 no grupo com TOTG alterado.

A alteração lipídica mais frequente na FC é a hipertrigliceridemia (36). Entretanto, não houve alterações nos níveis de lipídeos na amostra estudada.

Como a mutação $\Delta F508$ foi avaliada em apenas um paciente do grupo de TOTG alterado, nenhuma conclusão pode ser tirada deste dado.

Entre as comorbidades associadas ao metabolismo alterado da glicose estão a doença hepática, asma, aspergilose e insuficiência cardíaca (5). No presente estudo, nenhum paciente teve o diagnóstico de cirrose; no entanto, o paciente com DM tinha um histórico de infecção pelo vírus da hepatite B e outro paciente com o TOTG alterado apresentou insuficiência cardíaca.

A redução da função pulmonar não foi observada no grupo com o TOTG alterado, diferentemente de outros estudos que demonstraram essa associação (5,8,10,19,20), tal resultado pode ser atribuído à baixa prevalência de alteração no metabolismo da glicose na presente série, em especial de DM, com apenas 1 caso. Moran et al. demonstraram uma associação da gravidade da deficiência de insulina e do declínio da função pulmonar com o passar do tempo em pacientes com FC (11).

A proporção de infecção pulmonar pelas diferentes bactérias avaliadas não foi diferente entre os grupos. A prevalência de *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) e *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) foi baixa nos dois grupos estudados, e a bactéria mais prevalente foi o *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), seguido por *P. aeruginosa* mucóide. *P. aeruginosa* é a bactéria mais frequentemente responsável pelo aumento na mortalidade e infecções respiratórias crônicas nos pacientes com FC (15,37-39). A variante mucóide é caracterizada pela multirresistência antimicrobiana e associada com a função pulmonar baixa e pobre prognóstico clínico (16,40,41).

No presente estudo, a prevalência de MRSA foi maior no grupo com o TOTG alterado, embora não significativamente, e também superior ao que tem sido relatado (1). A prevalência de MRSA varia consideravelmente em diferentes centros ou países. A *Cystic Fibrosis Foundation* descreve uma prevalência geral dessa bactéria de 22,6% e na faixa etária de 11-17 anos, acima de 20% (1,42). Está descrita sua associação com a deterioração da função pulmonar, número de internações e uso de antibióticos intravenosos (2,43).

Há pouca informação sobre diferentes bactérias e alteração no metabolismo da glicose na FC. Alguns estudos mostram maior prevalência da *B. cepacia*, *P. aeruginosa* e *P. aeruginosa* multirresistentes em pacientes com DM, no entanto, pode haver fator de confusão (3,5,16,17). Doença pulmonar grave está associada com o aparecimento de TDG e DM. Na verdade, aqueles com doença pulmonar grave tiveram a doença por um período mais longo, maior número de infecções, maior número de contaminação por bactérias, maior número de internações, maior uso de antibióticos, maior resistência aos antimicrobianos e, principalmente, são mais nutricional e imunologicamente comprometidos (3,13,16).

Resistência à insulina pode surgir (3,4,7,14,42) em pacientes com FC. Infecções respiratórias crônicas ou agudas promovem um estado inflamatório mediado por citocinas, interleucina 1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que, associado à desnutrição, causa um permanente estado catabólico, ou gasto energético excessivo que pode ser reforçado com algum grau associado de deficiência de insulina (3,4,14,43,44).

Até o presente momento, desconhece-se até que ponto a deterioração clínica na FC causa TDG e DM, ou se o pré-diabetes provoca a deterioração do estado clínico (8,11,45). Conforme Lang et al., o declínio da função pulmonar e perda de peso precedem o diagnóstico de diabetes em até 2-4 anos (11). Além disso, a progressão da doença é variável, ou seja, nem todos os pacientes com TDG vão progredir para DM e nem todos os pacientes com doença pulmonar grave e comprometimento nutricional terão DM ou qualquer grau de deficiência de insulina(4).

Mais estudos são necessários para definir a progressão e repercussão da alteração do metabolismo da glicose na FC, a possibilidade de prevenção do diabetes e a intervenção sobre as alterações mais sutis de tolerância à glicose como redutora de desfechos da própria FC.

Em conclusão, embora o nosso estudo tenha limitações devido ao pequeno número de pacientes e ao delineamento transversal, a descoberta de novos casos de pacientes com TOTG alterado foi semelhante aos casos da literatura em crianças com mais de 10 anos de idade, reforçando a importância de seu rastreamento precoce. Estudos prospectivos de tratamento precoce dos estados de alteração do metabolismo da glicose em pacientes com FC são necessários.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos médicos, enfermeiros e nutricionistas do Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de

Porto Alegre (HCPA) pela sua colaboração.

REFERÊNCIAS

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2008, Bethesda, Maryland. <http://www.cff.org/>.
2. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Bärmeier H, et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4(1):4-8.
3. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2004;3:209-22.
4. Hardin DS and Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28:787-801.
5. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr.* 2005;146:681-7.
6. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. THE CFRD GUIDELINES COMMITTEE Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis-Related Diabetes A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33:2697-708.
7. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2008;152(4):540-5.
8. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatric.* 1994; 83:72-7.
9. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32:1626-31.
10. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliot GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1988; 112: 373-7.
11. 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.* 1992; 151:684-7.
12. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:891-5.
13. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311:655-9.
14. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis *J Pediatr.* 1998; 133:10-7.

15. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnns D, Zielensh J, Tsui LC, et al. Glucose Intolerance in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2003; 142: 128-32.
16. 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*. 2008; 31: 1789- 94.
17. Merlo CA, Boyle MP, Diener-West M, Marshall BC, Goss CH, Lechtzin N. Incidence and risk factors for multiple antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Chest*. 2007; 132 (2):562-8.
18. Preumont V, Hermans MP, Lebecque P, Buyschaert M. Glucose homeostasis and genotype-phenotype interplay in cystic fibrosis patients with CFRT Gene $\Delta F508$ Mutation. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1187-992.
19. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Harms H K, Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127:441-3.
20. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, et al. Investigators of the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 32 (5):343-50.
21. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, Hodson ME, Koch C, Mastella G, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of date from the ERF. *Eur Respir J*. 2001; 18: 298-305.
22. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, Sepe A, De Simone I, Mazzarella G, Ferri P, Raia V. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (3):162-7.
23. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb GA, Kirkman MS, Marshall BC et al. Epidemiology, pathophysiology, and prognostic implications of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 2677-83.
24. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001;90:860-7
25. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994;83:849-53
26. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, 1999.
27. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 29 [Suppl 1]:11-61.
28. Rodrigues JC, Cardieri JMA, Bussamra MHCF, Nakaie CMA, Almeida MB, Silva F° LVF, et al. Provas de função pulmonar em crianças e adolescentes. *J Pneumol*. 2002; 28 (Supl 3): S1-S238.
29. Williams GJ, Evanson JE, Barrett N, Hodson ME, Boulton JE, Westaby D. An ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis. *J Hepatol*. 1995;22:513-21.
30. National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
31. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG. Nutrition in patients with Cystic Fibrosis; A European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75.
32. Taylor AM, Bush A, Thomson A, Oades PJ, Marchant JL, Bruce-Morgan C, et al. Relation between insulin-like growth factor-I, body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1997; 76 (4):304-9.
33. Zemel BS, Jawad AF, Simmons SF, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the cystic fibrosis foundation national CF patient registry. *J Pediatr* 2000; 137:374-80.
34. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: Why should patients be screened? *J Pediatr* 2003; 142:97-9
35. Lanng S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 612-6
36. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75(6): 1005-11.
37. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*. 2001; 153(4):345-52.
38. Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A. *Cystic Fibrosis in 21st Century*. S Karger AG Publisher, London 1st ed. Basel, Switzerland 2006; 131-137 and 153-9.
39. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr*. 1990; 116(5):714-9.
40. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1995; 19(1):10-5.
41. Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005; 4(1):49-52.
42. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr*.

- 1997; 130:948-56.
43. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, Lewis-Jenkins V, Evans WD, Stone MD, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(4):495-500.
44. Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev.* 2001; 2:253-9.
45. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* 1994; 83:849-53.

Recebido: 09/11/2010

Aceito: 03/12/2010