

Artículo de revisión

Diabetes relacionada a la fibrosis quística (DRFQ)

Alejandro Lopez Salazar

Médico especialista en Medicina Interna, Fellow de endocrinología Universidad del Rosario

Importancia: el paciente con fibrosis quística después de las complicaciones gastrointestinales y pulmonares debe enfrentar otras comorbilidades como la diabetes relacionada a su condición. Dado el aumento en la esperanza de vida y el hecho de que virtualmente todos los pacientes con esta enfermedad pueden desarrollar alteración en el metabolismo de los carbohidratos, se requiere una sensibilización frente al tema que posibilite una detección temprana de esta entidad y un tratamiento óptimo que evite las complicaciones microvasculares e impacte entre otros el crecimiento pondo-estatural en pacientes en desarrollo y la función pulmonar.

Objetivo : realizar una revisión actualizada de la literatura sobre la diabetes relacionada a la fibrosis quística, destacando las indicaciones de tamización y tratamiento.

Conclusión : la FQ dentro de su abordaje requiere la detección temprana de la alteración del metabolismo de los carbohidratos con una prueba de tolerancia a la glucosa, el daño del islote pancreático, la disfunción inmune, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo entre otros elementos fisiopatológicos conllevan a un estado de depleción de insulina que producirán un efecto negativo microvascular así como a una reducción marcada de la función pulmonar, mayores tasa de infección e incremento de la mortalidad. La piedra angular del tratamiento en pacientes con o sin hiperglicemia es la insulina que mejora tanto el estado nutricional como la función pulmonar; nuevos antidiabéticos orales con efecto incretinas y fármacos modificadores de la enfermedad se vislumbran como alternativas al corto plazo.

Palabras clave

Diabetes relacionada con fibrosis quística, función pulmonar, insulina

Introducción

La FQ es la enfermedad autosómica recesiva más común en caucásicos, afectando entre 1/2.500 a 1/8000 recién nacidos. Es causada por mutaciones en el gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana, localizado en el brazo largo del cromosoma 7; esta glicoproteína se encuentra hacia en el polo apical de las células epiteliales, al estar mutada se pierde la capacidad de transporte del cloruro en dichas células. El efecto neto son fluidos corporales mucho más viscosos afectando especialmente a los pulmones, el sistema digestivo, el sistema reproductivo y hepatobiliar. El fenotipo de un paciente con FQ incluye enfermedad pulmonar obstructiva, malabsorción, malnutrición y diabetes.(Tsui 1992). Miles de mutaciones asociadas a la enfermedad han sido detectadas, siendo la más frecuente la AF508, que

puede representar más del 70 % de los casos. El tipo de mutación puede dividir a estos sujetos en subgrupos, con un fenotipo pancreático-pulmonar diferente y severidad variable (Mehta et al. 2008). Los pulmones son proclives a la infección con un daño acumulado que se torna irreversible y será la causa de la muerte en la mayoría de los pacientes por insuficiencia respiratoria. El páncreas tanto exocrino como endocrino se ven afectados, en particular las células beta que producen insulina, sin embargo el islote pancreático estará afectado en su totalidad. Con el tiempo, muchas las personas con FQ desarrollan diabetes relacionada con la fibrosis quística (CFRD) debido a la deficiencia de insulina. Esta forma de diabetes es distinta la DMT1 o a la DMT2.

Epidemiología

1 de cada 3 pacientes con fibrosis quística (FQ) tiene una diabetes relacionada con su condición. La prevalencia varía según distintos factores entre los cuales se encuentra: el tipo de mutación, la presencia o no de insuficiencia pancreática, la presencia de patología hepática, y los criterios diagnósticos utilizados (Sterescu et al. 2010), (Adler et al. 2008). Se estima una prevalencia del 2-9 % entre los 5 y 9 años, pero puede ser tan alta como del 50 % por encima de los 30 años (van den Berg, Kouwenberg, and Heijerman 2009) (Antoinette Moran et al. 2009).

Fisiopatología

El páncreas cumple con funciones endocrinas y exocrinas, la función del páncreas exocrino se caracteriza por la liberación de enzimas para la digestión de carbohidratos, proteínas y grasas. La función endocrina se caracteriza por la producción de insulina por las células beta y la producción de glucagón por las células alfa, ubicadas en los islotes de Langerhans. Según el tipo de mutación, es variable el grado de compromiso pancreático (Soleimani and Ulrich 2000).

En la DRFQ existe una pérdida funcional de las células beta pancreáticas y un estado de relativa insuficiencia de insulina. La acumulación de secreciones viscosas en los ductos bilio pancreáticos, conlleva a obstrucción ductal, compromiso del flujo sanguíneo dentro del tejido pancreático con daño isquémico, atrofia, fibrosis, infiltración grasa del páncreas exocrino y depósito de amiloide en los islotes de Langerhans, destrucción de su arquitectura y finalmente apoptosis. Mientras existe una pérdida relativamente uniforme de la función del páncreas exocrino, existe un espectro de anormalidades histológicas de la porción endocrina que se acompaña de una pérdida progresiva de masa de células beta (Ali 2009) (Couce et al. 1996) (Soejima and Landing 1986). Los estudios de autopsia en pacientes con FQ con o sin diabetes demuestran una disminución cualitativa en la totalidad de los islotes de Langerhans, una reducción en masa de células betas hasta de un 50 % y la presencia de depósito de amiloide en aquellos con diabetes (Couce et al. 1996), (Lohr et al. 1989). Este depósito de amiloide tiene efectos citotóxicos sobre las células beta y puede ser un contribuyente en el deterioro de la función de la misma.

Insuficiencia pancreática funcional en FQ

La deficiencia de insulina es la característica más importante de los pacientes con fibrosis quística, el grado de disminución en la masa de células beta por destrucción no siempre se correlaciona con una disminución en la función de las mismas, de tal forma que la medición de la funcionalidad de las células beta y alfa a través de la secreción de insulina o glucagón puede ser útil para reconocer cómo está el páncreas en un paciente con FQ (A. Moran et al. 1991).

Resistencia a la insulina: en general los pacientes con DRFQ tienen una sensibilidad muscular a la insulina preservada aunque ocasionalmente un modesto aumento ha sido documentado a través de la técnica del clamp glicémico (Cucinotta et al. 1994), (Lanng et al. 1994). Cuando ocurre, se presume secundario principalmente a cuadros de infección e inflamación por aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias y a hormonas contrareguladoras, y/o a la prescripción de glucocorticoides generando labilidad en el control glicémico. Se puede afirmar que la resistencia a la insulina más que un factor determinante en la aparición de la diabetes es un factor contribuyente para su perpetuación particularmente cuando las exacerbaciones pulmonares son frecuentes. Esta resistencia es tanto periférica como a nivel hepático (D. S. Hardin et al. 1997)(A. Moran et al. 1994)(Dana S. Hardin et al. 1998).

Predisposición genética.

Todos los pacientes con formas severas de fibrosis quística tienen insuficiencia pancreática exocrina lo que indica la administración de enzimas pancreáticas exógenas, pero de ellos, solo un subgrupo desarrolla diabetes por razones que aún no han sido esclarecidas. De allí surge la hipótesis de que los factores genéticos relacionados con la disfunción de la proteína transportadora de cloro pueden estar involucrados con la aparición de diabetes; de hecho los pacientes con mutaciones leves (clase IV) tienen menor compromiso del páncreas exocrino y una reducción de la probabilidad de injuria pancreática que comprometa los islotes de Langerhans y el desarrollo de diabetes (Koch, Cuppens, et al. 2001).

Historia natural de la DRFQ

Dado que al inicio de la enfermedad existe suficiente masa de células beta, los niveles basales de glicemia al principio permanecen inalterados, a medida que avanza la enfermedad existe un deterioro progresivo de las células beta que se manifiesta con una alteración en la primera fase de secreción de insulina que se manifiesta con excursiones glicémicas postprandiales (A. Moran et al. 1991). Seguidamente se pierde la capacidad de mantener la normoglicemia en ayunas. Adicionalmente la DRFQ está asociada con significativo deterioro en algunas variables clínicas. Estos pacientes tienen mayores tasas de infección, menor volumen espiratorio en un segundo (VEF₁), mayor prevalencia de patógenos en el esputo, mayor compromiso nutricional y mayor

prevalencia de compromiso hepático que aquellos pacientes sin DRFQ (Koch, Rainisio, et al. 2001)

Comorbilidades asociadas a la DRFQ

Es usual que los pacientes con FQ, previo al diagnóstico de diabetes o con él, experimenten cuadros clínicos que pueden hacerlo sospechar. Entre los cuales se destacan los síntomas clásicos de la hiperglicemia como poliuria polidipsia o polifagia, como también pérdida de peso, deterioro inexplicado en las pruebas en la función pulmonar, disminución de la velocidad de crecimiento o pubertad retrasada en niños y adolescentes. Se cree que este fenómeno al menos en parte explicado a través del papel anabólico de la insulina, el cual es indispensable para el crecimiento de los niños y para la formación y mantenimiento de la masa magra.(Marshall et al. 2005)(O’Riordan et al. 2009).(Cheung et al. 2009).**Función pulmonar en pacientes con DRFQ** : El deterioro de la función pulmonar se puede documentar previo al diagnóstico de diabetes, asociado al catabolismo proteico y a la disminución de la masa muscular(Koch, Rainisio, et al. 2001). La declinación en la función respiratoria es proporcional al déficit de insulina y a las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos(Milla, Warwick, and Moran 2000). Estudios en población pediátrica han mostrado que existe una disminución significativa del (VEF1) un año antes del diagnóstico de DRFQ cuando se ha comparado con un grupo control de pacientes con fibrosis quística sin diabetes(White et al. 2009).

Compromiso microvascular : así como en pacientes con DMT1 o DMT2, las complicaciones microvasculares pueden ser aparentes y tiene relación directa con el tiempo de la enfermedad y su control metabólico(Schwarzenberg et al. 2007). Las más frecuentemente encontradas son la retinopatía y la nefropatía. Dado que estas complicaciones en general no son aparentes hasta pasados 5 años de evolución de la enfermedad, su búsqueda queda contemporizada hasta completar este tiempo, para ese momento se recomienda valoración por oftalmología, pruebas de función renal que descarten albuminuria y un examen neurológico para descartar neuropatía con seguimientos periódicos.(Antoinette Moran et al. 2010).

DRFQ Y mortalidad

La mortalidad en los pacientes con DRFQ entre 2003-2008 se estimó entre 3.5 por 100 personas año, si bien sigue siendo alta, ha disminuido en relación con el periodo comprendido entre 1992-1997 donde se presentó en 6.7 por 100 personas año(Antoinette Moran et al. 2009). La esperanza de vida de un paciente con FQ nacido en el año 2000 es cercana a los 50 años (Dodge et al. 2007). Como la expectativa de vida se incrementa, las complicaciones que se producen a largo plazo requieren un diagnóstico temprano y un tratamiento agresivo cuando son detectadas. Lo importante en este punto es que los pacientes con FQ sin diabetes tienen un mayor sobrevida, lo que indica la importancia de la tamización y el tratamiento efectivo.

Tamización y diagnóstico

La asociación americana de diabetes (ADA), ha establecido los criterios diagnósticos para todos los pacientes con diabetes.(American Diabetes Association 2010). Para pacientes con FQ y con una enfermedad estable el diagnóstico puede ser hecho con cualquiera de los siguientes

- Glicemia de ayuno > o igual a 126 mg/dl .
- Glicemia mayor de 200 mg/dl 2 horas después de una carga oral a la glucosa.
- Hemoglobina glicada \geq a 6.5 % .

La DRFQ puede ser diagnosticada en pacientes asintomáticos en estadios tempranos , aunque los síntomas clásicos pueden ser evidentes en el marco de una enfermedad crónica y sin tratamiento.(Waugh et al. 2012) . Se recomienda realizar glicemia a todo paciente hospitalizado por un evento agudo de enfermedad, paciente con prescripción de glucocorticoides, quienes reciban nutrición continua por gastroenterología y mujeres en embarazo. En estos escenarios se incrementa el estrés al que se somete la célula beta y la enfermedad puede hacerse evidente(American Diabetes Association 2010)

Test de carga oral a la glucosa (TCOG) :es por consenso el examen de elección para detectar DRFQ(Antoinette Moran et al. 2010). Se indica a partir de los 10 años de edad y después cada año.

El test de tolerancia a la glucosa se realiza con 1.75 g/kg de peso (máximo 75 gramos) para pacientes en ayunas , con medición de la glicemia plasmática en ayunas y 2 horas después de la carga de glucosa . El paciente debe consumir al menos 150 gr de carbohidratos por día en los 3 días previos al examen.

La recomendación es practicar la prueba en momentos de estabilidad de la enfermedad , los pacientes pueden ser clasificados en subgrupos según los valores obtenidos en los diferentes tiempos después de una prueba así:

- Pacientes con DRFQ sin hiperglicemia de ayuno.
- Pacientes con DRFQ con hiperglicemia de ayuno.
- Hiperglicemia de ayuno o Intolerancia a los carbohidratos
- Test indeterminado: se trata de una relativa nueva categoría incluida dentro de la clasificación de la DRFQ donde los pacientes presentan un valor de glicemia a los 0 y 120 minutos normales , pero en un tiempo intermedio presentan un glicemia superior a 200 mg/dl, o aquellos que presentan hiperglicemia postprandial después de un monitoreo continuo de glucosa en ausencia de síntomas sugestivos de diabetes .

Los resultados posibles son resumidos en la siguiente tabla

**Resultado
a las 2 horas**

Glicemia de ayuno

Glicemias

Normal	< 126 mg dl	< 140 mg dl
Hiperglicemia de ayuno	>126	NA
Intolerancia a los carbohidratos	<126	entre 140 a 199 mg dl
Test indeterminado	<126	<200
DRFQ sin hiperglicemia de ayuno	<126	>200 mg dl
DRFQ con hiperglicemia de ayuno	>126	> 200 mg dl

El TCOG no es un examen libre de reparos, entre otras cosas por qué las alteraciones glicémicas durante periodos de exacerbación de la enfermedad pueden pasar desapercibidos con este examen. Sin embargo y a pesar de sus limitaciones hoy en día se establece como la prueba con mayor reproducibilidad y más costo efectiva.

MEDICIÓN DE INSULINA PLASMÁTICA: pueden ser una medida de la capacidad secretora del páncreas, sin embargo su medición no es universalmente aceptada y los estudios que lo soportan son pequeños.

HEMOGLOBINA GLICADA (A1c): se acepta como herramienta diagnóstica para diabetes en la población general, sin embargo existen serias limitaciones para su uso en la población con fibrosis quística dado que sus valores son con frecuencia anormalmente bajos al parecer por defectos en el proceso de glicación enzimática y por un acortamiento en la vida media del eritrocito (Holl et al. 2000), (Godbout et al. 2008). En pacientes con DRFQ la A1c puede ser útil para monitorizar la progresión de la enfermedad y la adherencia al manejo cuando se ha obtenido un resultado de referencia previo. No existen estudios que identifiquen si la reducción de la A1c en pacientes con DRFQ tiene el mismo impacto sobre los desenlaces microvasculares como en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2.

MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA (MCG): algunos estudios en pacientes con DRFQ han evidenciado que el MCG puede detectar excursiones glicémicas durante el día que no fueron detectadas con un TCOG. Un estudio en población adolescente con FQ sin diabetes demostró que valores por encima de 140 mg/dl en más del 4.5% del tiempo podría predecir una declinación significativa en el VEF1 y en el peso (Hameed et al. 2010).

MANEJO

Dada su complejidad, la DRFQ debería ser manejada por un equipo multidisciplinario experto en la enfermedad que cuente con endocrinólogo, educador en diabetes, nutricionista y psicólogo (A. Moran et al. 1999), (Aschner et al. 2007). Existen 2 objetivos de manejo, el primero de ellos es mantener el efecto anabólico de la insulina y revertir los efectos catabólicos asociados con la

DRFQ mejorando o estabilizando la función pulmonar (Mohan et al. 2008). El segundo objetivo al igual que otras poblaciones con diabetes es controlar la hiperglicemia y reducir la aparición de las complicaciones microvasculares.

- **DIETA:** a diferencia de otros pacientes con diabetes, la restricción calórica no tiene lugar en el manejo con de la DRFQ, por el contrario se debe aumentar los requerimientos calóricos entre un 20 y 50 % para la edad y el sexo, este requerimiento es porque existe un incremento en el gasto energético en reposo y una pérdida de calorías por malabsorción intestinal (Stallings et al. 2008). La dieta debe ser balanceada con un consumo regular de proteínas grasas y carbohidratos, que permitan optimizar sus efectos nutricionales sin generar valores de glicemia anormalmente altos en plasma, evitando las repercusiones negativas de un pobre control metabólico y de las complicaciones microvasculares (Schwarzenberg et al. 2007). El manejo nutricional deberá ser individualizado según el auto monitoreo y por respectivo conteo de carbohidratos.

- **INSULINA :** no existe consenso en cuanto al mejor momento para la prescripción de insulina (pacientes con fibrosis quística con o sin diabetes) y el tipo de insulina a utilizar (de acción larga o de acción rápida). Algunos grupos aconsejan tratar con dosis bajas de insulina basal a todos los pacientes con fibrosis quística reconociendo los beneficios anabólicos y en la función pulmonar.(Mohan et al. 2008)(Nousia-Arvanitakis, Galli-Tsinopoulou, and Karamouzis 2001)(Mozzillo et al. 2009). Se sabe que cerca del 15 % de los pacientes con DRFQ tienen hiperglicemia de ayuno, mientras que el 25 % de pacientes con DRFQ no presentan hiperglicemia de ayuno y son diagnosticados después de un TCOG o han sido identificados con una glicemia persistentemente elevada 2 horas después de una comida en el marco de una infección aguda y en un periodo de 48 horas, esta dicotomía deberá orientar el uso de la insulina al menos en un principio, siendo para los primeros recomendado un régimen con insulinas de acción larga con o sin insulina antes de las comidas y para el segundo grupo un régimen de insulinas de acción rápida antes de las comidas. La dosis preprandial se ajusta según el contenido de carbohidratos. El cubrimiento con insulina también debe prescribirse para pacientes que reciben nutrición por sonda nasogástrica o gastrostomía en periodo nocturnos.

- **ANTIDIABÉTICOS ORALES:** su evidencia es limitada, y ninguno de los estudios evalúa como desenlace primario las repercusiones a nivel pulmonar. Aunque la resistencia a la insulina puede exacerbar algunos episodios de hiperglicemia, se descarta como factor etiológico primario, por tanto aquellos medicamentos con acción sobre la resistencia a la insulina como la metformina o las tiazolindinedionas (TZD) no son actualmente recomendados. Adicionalmente dentro de los problemas endocrinológicos del paciente con FQ aparece la osteoporosis, la cual podría ser acentuada con el uso de TZD; en cuanto la metformina puede estar asociada con síntomas

gastrointestinales y dada la prevalencia de estos en los pacientes con FQ y su pobre beneficio clínico se desaconsejan en esta población. (Onady and Stolfi 2013)

- INHIBIDORES DE DIPEPTIL PEPTIDASA-4: son fármacos secretagogos que han probado ser útiles en estadios iniciales de la enfermedad de pacientes con DRFQ, pero dada la reducción en la masa de células beta es predecible que al menos su efecto más importante, se disminuya conforme progresa la enfermedad.(Onady and Stolfi 2013)
- BOMBAS DE INSULINAS : dada la complejidad en el manejo de los pacientes con DRFQ y los requerimientos calóricos aumentados no es de extrañar que sean susceptibles de experimentar labilidad glicémica y altos requerimientos de insulina . Dada la necesidad de utilizar regímenes de múltiples inyecciones , la bomba de insulina puede ser ideal para algunos pacientes , adicionalmente las bombas de insulina permiten un ajuste en la dispensación del medicamento en periodos de infección o estrés donde existe un incremento en la resistencia a la insulina y de las necesidades de la misma . Un estudio pequeño con 9 pacientes y con bomba de insulina durante 6 meses demostró que su uso estuvo asociado con mejoría en el peso corporal, masa magra, control glicémico, disminución del catabolismo proteico y producción hepática de glucosa(Dana S. Hardin et al. 2009).
- Objetivos de manejo: dado que la A1c está falsamente disminuida en paciente con DRFQ , esta prueba no será la mejor herramienta para conocer la respuesta al tratamiento. Mantener un óptimo crecimiento y estado nutricional , así como evitar la hipoglucemia son objetivos sensatos y verificables

En pacientes que no tienen criterios para DRFQ pero presentan una alteración en la pruebas, o con resultado indeterminado cuyas implicaciones pronósticas son desconocidas, se recomienda continuar seguimiento y brindar educación (Ode et al. 2010)

Conclusión

La diabetes relacionada a la fibrosis quística (DRFQ) es una de las importantes comorbilidades en pacientes con FQ. Se asocia con complicaciones microvasculares y aumento del catabolismo proteico que conduce a peores resultados de salud particularmente a nivel pulmonar. El reconocimiento de anomalías en el metabolismo de los carbohidratos mediante una tamización sistemática y un tratamiento efectivo mejora el pronóstico de estos pacientes.

- Adler, Amanda I., Brian S. F. Shine, Parinya Chamnan, Charles S. Haworth, and Diana Bilton. 2008. "Genetic Determinants and Epidemiology of Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Results from a British Cohort of Children and Adults." *Diabetes Care* 31 (9): 1789–94.
- Ali, Bassam R. 2009. "Is Cystic Fibrosis-Related Diabetes an Apoptotic Consequence of ER Stress in Pancreatic Cells?" *Medical Hypotheses* 72 (1): 55–57.
- American Diabetes Association. 2010. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 33 (Supplement_1): S62–69.
- Aschner, P., J. LaSalle, M. McGill, and Global Partnership for Effective Diabetes Management. 2007. "The Team Approach to Diabetes Management: Partnering with Patients." *International Journal of Clinical Practice. Supplement*, no. 157 (December): 22–30.
- Cheung, M. S., N. A. Bridges, S. A. Prasad, J. Francis, S. B. Carr, R. Suri, and I. M. Balfour-Lynn. 2009. "Growth in Children with Cystic Fibrosis-Related Diabetes." *Pediatric Pulmonology* 44 (12): 1223–25.
- Couce, M., T. D. O'Brien, A. Moran, P. C. Roche, and P. C. Butler. 1996. "Diabetes Mellitus in Cystic Fibrosis Is Characterized by Islet Amyloidosis." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 (3): 1267–72.
- Cucinotta, D., F. De Luca, A. Gigante, T. Arrigo, A. Di Benedetto, A. Tedeschi, F. Lombardo, G. Romano, and C. Sferlazzas. 1994. "No Changes of Insulin Sensitivity in Cystic Fibrosis Patients with Different Degrees of Glucose Tolerance: An Epidemiological and Longitudinal Study." *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 130 (3): 253–58.
- Dodge, J. A., P. A. Lewis, M. Stanton, and J. Wilsher. 2007. "Cystic Fibrosis Mortality and Survival in the UK: 1947–2003." *The European Respiratory Journal: Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 29 (3). European Respiratory Society: 522–26.
- Godbout, A., I. Hammana, S. Potvin, D. Mainville, A. Rakel, Y. Berthiaume, J-L Chiasson, L. Coderre, and R. Rabasa-Lhoret. 2008. "No Relationship between Mean Plasma Glucose and Glycated Haemoglobin in Patients with Cystic Fibrosis-Related Diabetes." *Diabetes & Metabolism* 34 (6 Pt 1): 568–73.
- Hameed, Shihab, John R. Morton, Adam Jaffé, Penny I. Field, Yvonne Belessis, Terence Yoong, Tamarah Katz, and Charles F. Verge. 2010. "Early Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis Are Preceded by Poor Weight Gain." *Diabetes Care* 33 (2): 221–26.
- Hardin, Dana S., Ramalingham Arumugam, Jacek Karczewski, and Daniel K. Seilheimer. 1998. "Mechanisms of Insulin Resistance in Cystic Fibrosis † 437." *Pediatric Research* 43 (April): 77–77.
- Hardin, Dana S., Julie Rice, Mark Rice, and Randall Rosenblatt. 2009. "Use of the Insulin Pump in Treat Cystic Fibrosis Related Diabetes." *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (3): 174–78.
- Hardin, D. S., A. LeBlanc, S. Lukenbough, and D. K. Seilheimer. 1997. "Insulin Resistance Is Associated with Decreased Clinical Status in Cystic Fibrosis." *The Journal of Pediatrics* 130 (6): 948–56.
- Holl, R. W., C. Buck, C. Babka, A. Wolf, and A. Thon. 2000. "HbA1c Is Not Recommended as a Screening Test for Diabetes in Cystic Fibrosis." *Diabetes Care* 23 (1): 126.
- Koch, C., H. Cuppens, M. Rainisio, U. Madessani, H. Harms, M. Hodson, G. Mastella, et al. 2001. "European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): Comparison of Major Disease Manifestations between Patients with Different Classes of Mutations." *Pediatric Pulmonology* 31 (1): 1–12.
- Koch, C., M. Rainisio, U. Madessani, H. K. Harms, M. E. Hodson, G. Mastella, S. G. McKenzie, J. Navarro, and B. Strandvik. 2001. "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." *Pediatric Pulmonology* 32 (5). John Wiley & Sons, Inc.: 343–50.
- Langg, S., B. Thorsteinsson, M. E. Røder, J. Nerup, and C. Koch. 1994. "Insulin Sensitivity

- and Insulin Clearance in Cystic Fibrosis Patients with Normal and Diabetic Glucose Tolerance." *Clinical Endocrinology* 41 (2): 217–23.
- Lihir, M., P. Goertchen, H. Nizze, N. S. Gould, V. E. Gould, M. Oberholzer, Ph U. Heitz, and G. Kkoppel. 1989. "Cystic Fibrosis Associated Islet Changes May Provide a Basis for Diabetes: An Immunocytochemical and Morphometrical Study." *Virchows Archiv A Pathological Anatomy and Histopathology* 414 (2): 179–85.
- Marshall, B. C., S. M. Butler, M. Stoddard, A. M. Moran, T. G. Liou, and W. J. Morgan. 2005. "Epidemiology of Cystic Fibrosis-Related Diabetes." *The Journal of Pediatrics* 146 (5): 681–87.
- Mehta, A., G. Mehta, H. Olesen, and M. Macek. 2008. "THE EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS REGISTRY." *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 7: S4–5.
- Milla, C. E., W. J. Warwick, and A. Moran. 2000. "Trends in Pulmonary Function in Patients with Cystic Fibrosis Correlate with the Degree of Glucose Intolerance at Baseline." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (3 Pt 1): 891–95.
- Mohan, Kamlesh, Katherine L. Israel, Helen Miller, Ruth Grainger, Martin J. Ledson, and Martin J. Walshaw. 2008. "Long-Term Effect of Insulin Treatment in Cystic Fibrosis-Related Diabetes." *Respiration; International Review of Thoracic Diseases* 76 (2): 181–86.
- Moran, A., P. Diem, D. J. Klein, M. D. Levitt, and R. P. Robertson. 1991. "Pancreatic Endocrine Function in Cystic Fibrosis." *The Journal of Pediatrics* 118 (5): 715–23.
- Moran, A., D. Hardin, D. Rodman, H. F. Allen, R. J. Beall, D. Borowitz, C. Brunzell, et al. 1999. "Diagnosis, Screening and Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus." *Diabetes Research and Clinical Practice* 45 (1): 61–73.
- Moran, Antoinette, Carol Brunzell, Richard C. Cohen, Marcia Katz, Bruce C. Marshall, Gary Onady, Karen A. Robinson, et al. 2010. "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* 33 (12): 2697–2708.
- Moran, Antoinette, Jordan Dunitz, Brandon Nathan, Asad Saeed, Bonnie Holme, and William Thomas. 2009. "Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Current Trends in Prevalence, Incidence, and Mortality." *Diabetes Care* 32 (9): 1626–31.
- Moran, A., K. L. Pyzdrowski, J. Weinreb, B. B. Kahn, S. A. Smith, K. S. Adams, and E. R. Seaquist. 1994. "Insulin Sensitivity in Cystic Fibrosis." *Diabetes* 43 (8): 1020–26.
- Mozzillo, Enza, Adriana Franzese, Giuliana Valerio, Angela Sepe, Ilaria De Simone, Gianfranco Mazzarella, Pasqualina Ferri, and Valeria Raia. 2009. "One-Year Glargine Treatment Can Improve the Course of Lung Disease in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis and Early Glucose Derangements." *Pediatric Diabetes* 10 (3): 162–67.
- Nousia-Arvanitakis, S., A. Galli-Tsinopoulou, and M. Karamouzis. 2001. "Insulin Improves Clinical Status of Patients with Cystic-Fibrosis-Related Diabetes Mellitus." *Acta Paediatrica* 90 (5): 515–19.
- Ode, Katie Larson, Brigitte Frohnert, Theresa Laguna, James Phillips, Bonnie Holme, Warren Regelman, William Thomas, and Antoinette Moran. 2010. "Oral Glucose Tolerance Testing in Children with Cystic Fibrosis." *Pediatric Diabetes* 11 (7): 487–92.
- Onady, G. M., and A. Stolfi. 2013. "Insulin and Oral Agents for Managing Cystic Fibrosis-related Diabetes." *The Cochrane Library*. Wiley Online Library. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004730.pub3/full>.
- O'Riordan, Stephen M. P., Paul D. Robinson, Kim C. Donaghue, and Antoinette Moran. 2009. "Management of Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children and Adolescents." *Pediatric Diabetes* 10 (s12). Wiley Online Library: 43–50.
- Schwarzenberg, Sarah Jane, William Thomas, Timothy W. Olsen, Trish Grover, David Walk, Carlos Milla, and Antoinette Moran. 2007. "Microvascular Complications in Cystic Fibrosis-Related Diabetes." *Diabetes Care* 30 (5): 1056–61.
- Soejima, K., and B. H. Landing. 1986. "Pancreatic Islets in Older Patients with Cystic Fibrosis with and without Diabetes Mellitus: Morphometric and Immunocytologic

- Studies." *Pediatric Pathology / Affiliated with the International Paediatric Pathology Association* 6 (1): 25–46.
- Soleimani, M., and C. D. Ulrich 2nd. 2000. "How Cystic Fibrosis Affects Pancreatic Ductal Bicarbonate Secretion." *The Medical Clinics of North America* 84 (3): 641–55, x.
- Stallings, Virginia A., Lori J. Stark, Karen A. Robinson, Andrew P. Feranchak, Hebe Quinton, Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, and Ad Hoc Working Group. 2008. "Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review." *Journal of the American Dietetic Association* 108 (5): 832–39.
- Sterescu, Anca E., Bronwen Rhodes, Reuben Jackson, Annie Dupuis, Amir Hanna, David C. Wilson, Elizabeth Tullis, and Paul B. Pencharz. 2010. "Natural History of Glucose Intolerance in Patients with Cystic Fibrosis: Ten-Year Prospective Observation Program." *The Journal of Pediatrics* 156 (4): 613–17.
- Tsui, L. C. 1992. "The Spectrum of Cystic Fibrosis Mutations." *Trends in Genetics: TIG* 8 (11): 392–98.
- Van den Berg, J. M. W., J. M. Kouwenberg, and H. G. M. Heijerman. 2009. "Demographics of Glucose Metabolism in Cystic Fibrosis." *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (4): 276–79.
- Waugh, N., P. Royle, I. Craigie, V. Ho, L. Pandit, P. Ewings, A. Adler, P. Helms, and C. Sheldon. 2012. "Screening for Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Systematic Review." *Health Technology Assessment* 16 (24): iii – iv, 1–179.
- White, H., K. Pollard, C. Etherington, I. Clifton, A. M. Morton, D. Owen, S. P. Conway, and D. G. Peckham. 2009. "Nutritional Decline in Cystic Fibrosis Related Diabetes: The Effect of Intensive Nutritional Intervention." *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 8 (3): 179–85.