

Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística.

Fundación "Sira Carrasco"

ACERCA DEL CONSENSO

Consenso establecido durante los Encuentros 2000.

Coordinación:	Dra. Raquel Barrio	Sección de Endocrinología pediátrica del Hospital Ramón y Cajal (Madrid)
Autores:	R. Barrio Castellanos	Hospital Ramón y Cajal (Madrid)
	A. Cos	Hospital La Paz (Madrid)
	E. García	Hospital Carlos Haya (Málaga)
	M Gussinyé	Hospital Vall d'Hebrón (Barcelona)
	JF Merino	Hospital Clínico (Valencia)
	MT Muñoz	Hospital del Niño Jesús (Madrid)

INTRODUCCIÓN

El 5 de Mayo de 2000, en la Fundación “Sira Carrasco” para ayuda a la Fibrosis Quística (FQ), tuvo lugar la Conferencia Consenso sobre Diabetes Relacionada con FQ (DRFQ) con un grupo de expertos en Diabetes, Nutrición y Fibrosis Quística españoles con el objetivo de protocolizar el despistaje de las alteraciones hidrocarbonadas en las distintas situaciones clínicas de estos pacientes y llegar a un acuerdo en las líneas generales de tratamiento. Las recomendaciones de actuación están basadas en la experiencia personal de los expertos y en una revisión de la literatura científica, en especial los resultados del Consenso sobre DRFQ de la Fundación Americana Canadiense de Fibrosis Quística (1). Todas estas directrices estarán sujetas a modificaciones en el futuro cuando los nuevos datos así lo aconsejen.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multiorgánica. En ella se afectan, entre otros órganos, el pulmón, el hígado, las glándulas sudoríparas, las vías aéreas superiores y el páncreas tanto exocrino como endocrino. La alteración de la función endocrina del páncreas es un evento tardío en el proceso de la enfermedad y es, posiblemente, la asociación mórbida más frecuente e importante. Esta, no se presenta en todos los pacientes con FQ sino sólo en aquellos con insuficiencia exocrina pancreática asociada y preferentemente en los pacientes portadores de la mutación DF508 (2).

Debido a los avances en el 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.

La DRFQ es la forma más frecuente de diabetes no autoinmune y es diferente de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Su presencia puede afectar de manera adversa tanto a la morbilidad como a la mortalidad de la FQ. Un estudio de la Fundación Americana-Canadiense de FQ (FA-C FQ) evidenció que la supervivencia es seis veces menor en los fibróticos quísticos con diabetes (1).

Es importante el diagnóstico precoz de la alteración hidrocarbonada ya que ésta se asocia con empeoramiento del estado nutricional y de la función pulmonar así como con muerte más precoz (3).

FRECUENCIA

Los criterios utilizados para el diagnóstico de diabetes y otros tipos de alteración hidrocarbonada han variado en los últimos años por lo que los distintos estudios de la literatura no son comparables (4). La prevalencia de diabetes es 100 veces más alta en los pacientes con FQ que en la población general y ésta se incrementa con la edad. La edad media de comienzo de la DRFQ es de los 18 a 21 años (5,3).

En un estudio multicéntrico europeo realizado en 1.348 pacientes con FQ en 1995 encontraron que el 4,9% de los pacientes eran diabéticos (glucemias en ayunas superiores a 140 mg/dL) y requerían tratamiento.

El registro de pacientes de la FA-C FQ reportó que de 18627 pacientes de todas las edades (6) el 5,1% recibían tratamiento insulínico, aunque los criterios de insulino terapia no eran los mismos en los distintos centros.

Los resultados de un estudio de despistaje de alteración hidrocarbonada en FQ realizado con una sobrecarga oral de glucosa (SOG) por la FA-C FQ, la prevalencia de diabetes fue de 9% en los pacientes en la primera década, del 26% en la segunda década de vida, del 35% en la tercera década y del 43% a partir de los 30 años (7).

En nuestra serie de 80 pacientes, con una edad media de 19 años la incidencia de diabetes es del 7,5% (datos personales, R Barrio).

Debido a que los estudios de despistaje de las alteraciones hidrocarbonadas en el paciente con FQ no se hacen de manera rutinaria la frecuencia de alteración hidrocarbonada en la FQ debe ser mayor que la referida.

FISIOPATOLOGÍA

La causa primaria de la DRFQ es el déficit de insulina. Además existen múltiples factores que interfieren en el metabolismo hidrocarbonado como son la malnutrición, las infecciones agudas y crónicas, el incremento del gasto energético, el déficit de glucagón, la malabsorción, la alteración del tránsito gastrointestinal y de la función hepática. Dado que estos factores fluctúan la tolerancia hidrocarbonada también puede fluctuar en el tiempo.

Además de los factores referidos, otras situaciones pueden intervenir creando insulino-resistencia como es la pubertad y el tratamiento glucocorticoideo.

La alteración pancreática es progresiva, el déficit de insulina no se hace evidente hasta que se ha perdido alrededor de un 80% de la función de las células b. Inicialmente no se produce hiperglucemia sino sólo una disminución de la respuesta precoz de insulina a la sobrecarga intravenosa de glucosa con normalidad del metabolismo hidrocarbonado. Cuando la secreción de insulina se va haciendo deficiente se manifiesta por una hiperglucemia tras la ingesta y posteriormente por una hiperglucemia en ayunas. En el período de alteración de la tolerancia a la glucosa la cantidad total de insulina liberada es normal (8), posteriormente ésta disminuye cuando se llega a la fase de diabetes (9).

La secreción de glucagón y del polipéptido pancreático están disminuidas (8), mientras que la secreción de somatostatina está incrementada (se desconoce la causa) (10).

Debido a que para el mantenimiento de la glucemia basal se precisan dosis más bajas de insulina, ésta permanece normal durante más tiempo. Durante un largo período sólo existen hiperglucemias postprandiales lo que explica que estos pacientes, al inicio de la diabetes, puedan ser controlados con la administración exclusiva de insulina rápida preprandial.

La disfunción endocrina en la FQ está relacionada en gran parte con la fibrosis y la infiltración grasa de los islotes que altera la estructura y destruye parte de ellos. Pero los datos histológicos demuestran que el número de islotes perdidos no es diferente entre los pacientes con FQ con o sin diabetes por lo que ello sólo no puede explicar la diabetes.

Además de la disminución de los islotes hay una alteración de la composición celular de los mismos, con disminución de las células a, b y PP y un aumento de las células

productoras de somatostatina (11). Existe también un acumulo de sustancia amiloide que no se encuentra en el páncreas de los pacientes con FQ sin diabetes.

Durán (1) especula que la alteración de la tolerancia a la glucosa es casi universal en los adultos con FQ debido a la fibrosis de los islotes y que sólo progresa a diabetes en aquellos pacientes que tienen un defecto genético adicional en la secreción de insulina similar al encontrado en la diabetes tipo 2. Este defecto genético todavía no ha sido demostrado.

CLÍNICA

La DRFQ no se asocia con obesidad, sino que ocurre en individuos delgados. Predomina en mujeres, con una edad media de comienzo hacia los 18 a 21 años. No se asocia a marcadores de autoinmunidad pancreática.

El comienzo suele ser insidioso y los pacientes pueden estar asintomáticos durante años aunque la enfermedad esté presente. La hiperglucemia puede ser crónica o intermitente en relación con estrés o infecciones, en estos casos sólo requieren tratamiento durante estos períodos. En ellos es rara la cetosis porque conservan suficiente reserva pancreática para suprimir la cetogénesis y además asocian un defecto de glucagón.

En muchos pacientes los primeros síntomas son la imposibilidad de ganar o mantener el peso a pesar de un adecuado aporte calórico y el deterioro de la función pulmonar [este ha sido referido hasta 4 años antes en el estudio del grupo danés (3) y 2 años antes en el grupo de Minesota (12)]. El tratamiento insulínico parece revertir los cambios negativos en el peso y en la función pulmonar.

Otros síntomas son: poliuria y polidipsia, pobre crecimiento durante la infancia y retraso en la progresión de la pubertad. Los síntomas no son suficientemente sensibles para el despistaje de la diabetes pues son tardíos.

En el estadio prediabético, el déficit de insulina altera el metabolismo lipídico y proteico y puede ser la causa del deterioro clínico. En el estadio de alteración de la tolerancia a la glucosa no habrá ninguna clínica y si no se estudia de manera sistemática no se diagnostica la alteración.

Criterios diagnósticos de la alteración hidrocarbonada en la FQ

La nueva clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 1997 (4) 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 nuevos criterios de la ADA de 1997.

Se reconocen cinco categorías de tolerancia a la glucosa en la FQ, basados en la sobrecarga oral con 1,75 g/kg (máximo 75 g):

- Tolerancia normal a la glucosa (TNG).

Glucemia en ayunas inferior a 110 mg/dl y a las 2 horas inferior 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. Este grupo tiene poco interés en la FQ ya que en primer lugar se altera la respuesta glucémica post-ingesta. Debido a que se mantiene una secreción significativa de insulina los niveles de glucemia en ayunas permanecen normales durante mucho tiempo.

- Alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG)

Glucemia en ayunas inferior a 126 mg/dl y glucemia a las 2 horas entre 140 y 199 mg/dl.

- Diabetes relacionada con FQ (DRFQ) sin hiperglucemia en ayunas o tolerancia diabética a la glucosa.

Glucemia en ayunas inferior a 126 mg/dl y a las dos horas superior a 200 mg/dl.

- Diabetes relacionada con FQ (DRFQ) con hiperglucemia en ayunas.

Glucemia en ayunas superior a 126 mg/dl y a las 2 horas superior a 200 mg/dl.

Además, estas circunstancias pueden ser constantes o intermitentes coincidiendo con infecciones, estrés o administración de esteroides.

Las mujeres con FQ tienen un riesgo incrementado de diabetes gestacional ya que a la deficiencia de insulina se añade la insulino-resistencia propia del embarazo.

El diagnóstico de diabetes relacionada con FQ 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 superior a 126 mg/dl.
- Glucemia a las 2 horas de una SOG superior a 200 mg/dl en dos ocasiones.

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 (13).

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 autoanticuerpos pancreáticos.

DESPISTAJE DE DRFQ

El estudio del metabolismo hidrocarbonado debe realizarse en los pacientes que tienen insuficiencia pancreática exocrina asociada y son mayores de 10 años:

1. En el paciente ambulante (tabla 1)

Anualmente se realizará un test de SOG para definir las categorías de alteración de la tolerancia a la glucosa:

1. Si la glucemia basal es <126 mg/dl y a las 2 horas es <140 mg/dl se considerará normal y no hay que hacer más estudios.
2. Si la glucemia en ayunas es <126 mg/dl y a las 2 horas está entre 140 y 199 mg/dl nos encontramos ante una alteración de la tolerancia a la glucosa (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.
3. Si la glucemia en ayunas es <126 mg/dl y a las 2 horas es > 200 mg/dl nos encontramos ante una diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ) 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, pre y post prandiales, sobre todo ante estrés, enfermedad o administración de corticosteroides.
4. Si la glucemia basal es >126 mg/dl y a las 2 horas >200 mg/dl nos encontramos ante diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ) con hiperglucemia en ayunas. En este caso hay que tratar precozmente con insulina.

La DRFQ puede ser intermitente y muchos pacientes sólo precisan insulina durante los períodos 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.

2. En el paciente ingresado (tabla 2)

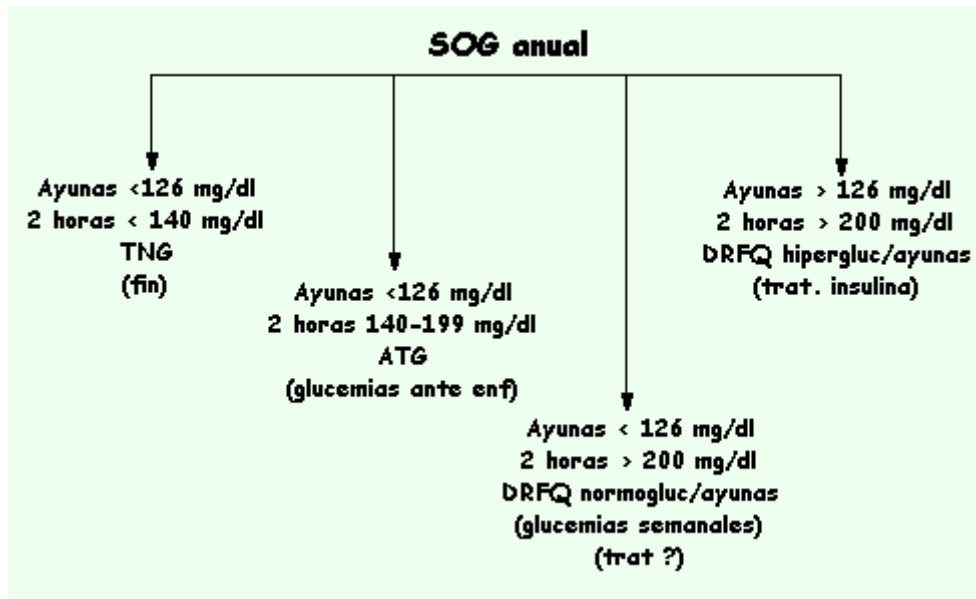
Durante la hospitalización a todos los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina y con edades superiores a 10 años se les debe realizar glucemias capilares esporádicas los días primero y tercero del ingreso.

Si la glucemia esporádica es superior 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. 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.

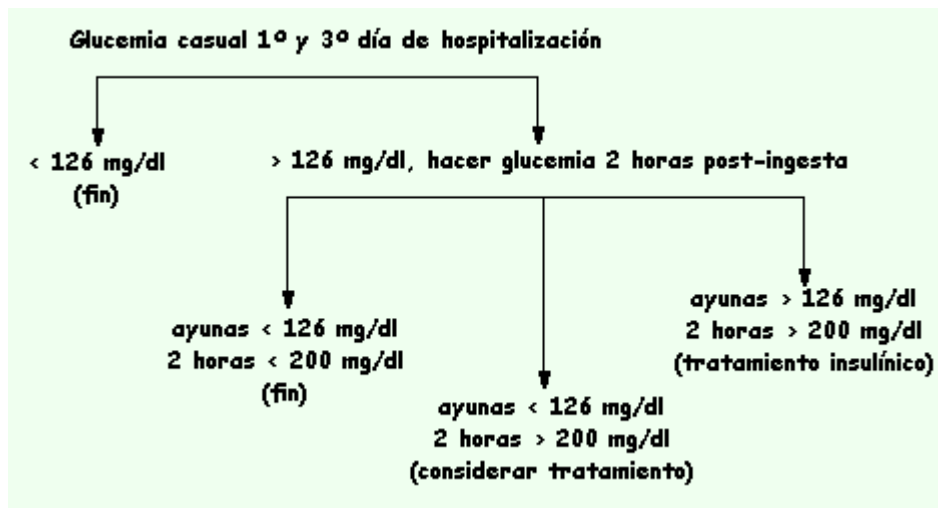
En las mujeres embarazadas con FQ por tener un riesgo alto de diabetes gestacional se recomienda realizar un test de SOG de 3 horas en cada trimestre del embarazo. Antes de embarazarse deben ser sometidas a también a un test de SOG.

TABLA 1. DESPISTAJE DE DIABETES EN PACIENTES AMBULANTES CON FQ + INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EN MAYORES DE 10 AÑOS



- SOG: sobrecarga oral de glucosa.
- TNG: tolerancia normal a la glucosa
- ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa.
- DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

TABLA 2. DESPISTAJE DE DIABETES EN PACIENTES CON FQ + INSUFICIENCIA PANCREÁTICA, INGRESADOS POR ENFERMEDAD AGUDA, EN MAYORES DE 10 AÑOS.



Tratamiento de la DRFQ

Planteamientos generales

- Hay que explicar al paciente que la DRFQ es diferente tanto de la diabetes tipo 1 como tipo 2 y que no es una complicación infrecuente en el contexto de la FQ.
- Los objetivos del tratamiento son: mantener un óptimo estado nutricional, incluyendo un peso, crecimiento y desarrollo normal. Promover una óptima adaptación psicológica, social y emocional para vivir con la diabetes.
- Evitar la hipoglucemia grave.
- Promover el autocontrol
- Ser tan flexibles como sea posible con el estilo de vida del paciente y adaptarnos a las necesidades que plantea la FQ.

TRATAMIENTO INSULÍNICO

En general en el momento del diagnóstico de la diabetes la insuficiencia pancreática endocrina es severa y precisa la administración de insulina.

En fase muy precoces se podría plantear la posibilidad de tratamiento con antidiabéticos orales. Existe poca experiencia con este tipo de fármacos en estos pacientes.

- Los antidiabéticos orales que aumentan la sensibilidad a la insulina no están indicados. Así, la menformina, que además es anorexígeno, está contraindicado.
- La acarbosa que reduce la glucosa postprandial y las excursiones de insulina al tiempo que puede causar diarrea, anorexia y distensión abdominal, disminuyendo la absorción de energía es muy cuestionable su uso.
- Las sulfonilureas tampoco están indicadas ya que se han referido dificultades para el manejo de las hipoglucemias en estos pacientes con DRFQ (14). Además, pueden unirse e inhibir el CFRT, una característica que puede interferir con nuevas terapias designadas para mejorar la función de CFRT.
- Los nuevos secretagogos orales de insulina como la Repaglinida permiten aumentar la liberación de insulina con la ingesta y tienen poco riesgo de hipoglucemia pero todavía no hay experiencia en este tipo de pacientes y se precisaría la realización de protocolos de investigación clínica previa a su uso.

Insulinoterapia. Habitualmente estos pacientes precisan sobre todo la administración de insulina preprandial de acción corta adaptada a la glucemia, ingesta y características del paciente. En general no está indicado el uso de análogos de insulina de acción rápida por lo errático de la absorción de los alimentos en estos pacientes que puede incrementar el riesgo de hipoglucemias precoces y por las frecuentes ingestas que realizan entre las comidas principales lo que requeriría la administración de análogo de insulina 5 ó 6 veces al día. En ellos se suele seguir utilizando insulina rápida Regular antes de desayuno, comida y cena con la administración de insulina intermedia NPH por la noche para cubrir las necesidades basales de insulina cuando presentan hiperglucemia en ayunas.

En los momentos de las infecciones agudas o ante cirugía en muchas ocasiones es necesario el aporte de insulina intravenosa debido a la resistencia insulínica creada por estas situaciones. Hay que incrementar el aporte insulínico para prevenir la pérdida de peso y permitir aumentar la capacidad de respuesta contra las infecciones.

El propio paciente debe ajustar el tratamiento insulínico a las glucemias capilares realizadas en el domicilio.

Aporte nutricional

Una óptima nutrición es un objetivo fundamental en el paciente con FQ. El manejo de la diabetes debe colaborar y no interferir en este objetivo (15).

- El aporte calórico será alto. Nunca es apropiada la restricción calórica como en la diabetes tipo 2. Requieren del 130 a 150% de las kilocalorías de las personas sin FQ.
- Hay que dar abundantes hidratos de carbono, intentando restringir los de absorción rápida. Haciendo énfasis en la cantidad total de H de C más que en la fuente de carbohidratos. Hay que enseñarles a cuantificar su cantidad para ajustar la insulina y hay que aconsejarles que el aporte lo repartan a lo largo del día para evitar las hiperglucemias postprandiales.
- El aporte de grasa debe ser alto (40%).
- La ingesta proteica debe aportar del 15 al 20% de las calorías.
- La restricción de sal no está indicada.
- Las frecuentes enfermedades intercurrentes necesitan un ajuste del plan de comidas
- La pauta nutricional debe ser flexible, adaptada al estilo de vida del paciente.
- Hay que adaptar la insulina a la ingesta y no al contrario.
- El plan de comidas será el adecuado para su FQ, aportando 6 o más tomas al día. Una dietista con conocimientos de la dieta de la FQ y de la DRFQ debe hacerles una enseñanza y reevaluación continuada de la dieta.

Control del ejercicio

El paciente diabético con FQ debe realizar ejercicio regular según su capacidad, ello ayuda a un mejor control de la diabetes. Debe tener en cuenta la intensidad del ejercicio para el ajuste de la ingesta y la insulina.

Monitorización de la glucemia

Los objetivos glucémicos son semejantes a los de todos los diabéticos tanto tipo 1 como 2 (16).

Antes de las comidas entre 70 y 140 mg/dl

2 horas postingesta entre 100 y 180 mg/dl

A las 3 de la madrugada mayores de 70 mg/dl

Estos objetivos serán siempre individualizados y adaptados a las condiciones vitales de cada paciente.

Automanejo de la diabetes

El paciente debe realizar más de 4 glucemias capilares al día, pre y sobre todo postprandiales para ajustar su tratamiento y debe acudir al control diabetológico cada 2 a 3 meses. En estas visitas se realizará la determinación de la HbA1c.

Tienen que vigilar estrechamente **las hipoglucemias**, estas deben ser tratadas precozmente y de manera intensiva por la dificultad de salir de ellas ya que tienen asociado un defecto de glucagón aunque tienen una exagerada respuesta de catecolaminas (8). Si no hay alteración de la conciencia el tratamiento consistirá en la ingesta de glucosa o cualquier otro H de C de absorción rápida (azúcar, zumos...) en una cantidad de 10 a 15 gramos, acompañado posteriormente de otros 10 gramos de H de C de absorción más lenta (pan, galletas, leche...). En caso de alteración de la conciencia hay que administrar 1 mg de glucagón subcutáneo y cuando recupere la conciencia dar H de C por boca.

Los pacientes con DRFQ rara vez presentan cuadros de cetoacidosis diabética pues tienen suficiente secreción endógena de insulina para inhibir la cetogénesis y además tienen asociado un defecto de glucagón.

Equipo diabetológico: educación diabetológica.

El paciente debe recibir educación diabetológica continuada y tener el soporte 24 horas al día de un equipo diabetológico. Este debe ser multidisciplinar integrado por diabetólogo, ATS de diabetes, dietista, psicólogo y demás especialistas necesarios para el control y tratamiento de su enfermedad de base.

Hay que dar un soporte psicológico. Dada la necesidad de múltiples terapias en estos pacientes, la introducción de un nuevo tratamiento debe realizarse con tacto para evitar el agobio y el derrumbe psicológico. Hay que hacer énfasis en que el tratamiento de la diabetes va a mejorar el estado general. Para ello se precisa el apoyo de todos los miembros del equipo diabetológico.

Despistaje de las complicaciones crónicas

El riesgo de aparición de las complicaciones crónicas microvasculares es semejante al de todos los pacientes diabéticos del mismo tiempo de evolución y grado de control metabólico (16). El incremento en las expectativas de vida del paciente con FQ incluso con diabetes ha hecho que las complicaciones crónicas microvasculares comiencen a surgir como entidades frecuentes. Es necesaria la realización del despistaje inicial de las complicaciones crónicas tanto al diagnóstico de la diabetes ya que esta puede llevar años silente como luego anualmente mediante el estudio del fondo de ojo, análisis de la excreción renal de albúmina y de la función renal, despistaje de neuropatía con valoración de los reflejos osteotendinosos y la sensibilidad vibratoria. Hay que controlar la TA cada 6 meses. El estudio del metabolismo lipídico hay que hacerlo cuando la diabetes ya está controlada, si es normal y no hay historia familiar de diabetes no hay que hacer posteriores controles.

Parece que los diabéticos con FQ no tienen riesgo incrementado de complicaciones macrovasculares dado que no presentan hiperlipidemia, obesidad o hipertensión y no consumen tabaco ni alcohol. También es verdad que no viven lo suficiente para presentar la enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes.

Actitud ante el embarazo de una paciente con FQ

Las mujeres con FQ tienen un riesgo mayor de diabetes gestacional y precisan un despistaje y tratamiento intensivo (17). Si no tiene diabetes este aumenta el riesgo de que aparezca.

- El embarazo empeora la función pulmonar en los años sucesivos.

- Si quieren embarazarse deben llevar un estricto control preconcepcional y durante el embarazo
- Se debe realizar una SOG antes de la concepción y cuando se confirma el embarazo
- Hay que repetir la sobrecarga oral de glucosa en la mitad del segundo trimestre (20-24 semanas) y del tercer trimestre (30-34 semanas) o antes si la ganancia de peso de la madre no es adecuada.
- La DRFQ durante el embarazo debe ser tratada intensamente con insulina y debe realizarse de 4 a 6 glucemias capilares al día.

REFERENCIAS

1. 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* 1999;45:61-73
2. 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 361A.
3. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Kock C. Diabetes mellitus in Cystic Fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994;83:849-85.
4. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
5. Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, Von der Hardt J. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:441-443.
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 1997. Annual Data Report, Bethesda, MD, 1998. Editorial,
7. Morán A, Doherty L, Wang L, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;133:10-16.
8. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;118:715-72.
9. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Orskov C, Holst J, Nerup J et al. Pancreas and gut hormones responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol* 1993;128:207-214.
10. Meacham LR, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Pfaffle RW, Parks JS et al. Selective preservation of somatostatin secretion in CF patients with diabetes. *Pediatr Pulmonol* 1991;suppl 6:33.
11. Lohr M, Goertchem P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Oberholzer M et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Arch A Pathol Anat* 1989;414:179-185.
12. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliot GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;112:373-377.
13. DeSchepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucosa tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosilated hemoglobin determinations. *Eur J Pediatr* 1991;150:403-406.
14. Bertele-Harms RM, Harms HK. Sulfonylurea in the treatment of CFRD. A 15 years experience. *Pediatr Pulmonol* 1996;13:380A.
15. Ramsey BW, Farrell P, Pencharz PB. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992;55:71-75.
16. American Diabetes Association. Clinical practice recommendation. *Diabetes Care* S1.1998.
17. 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.