

## Orientações de Consenso do ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

# Gestão da diabetes relacionada com a fibrose cística em crianças e adolescentes

Ode KL<sup>1</sup> | Ballman M<sup>2</sup> | Battezzati A<sup>3</sup> | Brennan A<sup>4</sup> | Chan CL<sup>5</sup> |  
Hameed S<sup>6</sup> | Ismail H<sup>7</sup> | Kelly A<sup>8,9</sup> | Moran AM<sup>10</sup> |  
Rabasa-Lhoret, R<sup>11</sup> | Saxby NA,<sup>12</sup> | Craig ME<sup>13,14</sup>

<sup>1</sup>University of Iowa Stead Family Children's Hospital, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

<sup>2</sup>University Medicine Rostock, Rostock, Mecklenburg-Vorpommern, Germany

<sup>3</sup>International Center for the Assessment of Nutritional Status, DeFENS, University of Milan, Milan Italy

<sup>4</sup>Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

<sup>5</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA

<sup>6</sup>Sydney Children's Hospital, Randwick and Royal North Shore Hospital, St. Leonards, New South Wales, Australia; University of New South Wales and University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>7</sup>Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

<sup>9</sup>Division of Endocrinology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

<sup>10</sup>Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

<sup>11</sup>Montreal Clinical Research institute, Montreal, Qc, Canada

<sup>12</sup>Women's and Children's Services, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, Australia

<sup>13</sup>The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>14</sup>School of Women's and Children's Health, University of NSW, Sydney, New South Wales, Australia

**Autora correspondente:** Katie Larson Ode, MD, Professor, Pediatric Endocrinology & Diabetes, University of Iowa Stead Family Children's Hospital, 200 Hawkins Dr, BT 2022, Iowa City, Iowa 52242 USA, [katie-larsonode@uiowa.edu](mailto:katie-larsonode@uiowa.edu)

**Palavras-chave:** diabetes relacionada com a fibrose cística, crianças, adolescentes, HEMT, moduladores CFTR

## 1. O QUE É NOVO OU DIFERENTE?

- Para algumas pessoas com fibrose cística (FC) iniciou-se uma era nova e de mudança de vida; no entanto, para outros, as disparidades existentes apenas aumentaram. As vidas das pessoas com FC (PcFC) foram profundamente alteradas pelo advento da terapêutica moduladora altamente eficaz (HEMT) com reguladores da condutibilidade transmembranar na FC (RTFC) (terapêutica combinada com elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor ou com ivacaftor isoladamente, em mutações específicas do gene CFTR), pequenos compostos moleculares que corrigem diretamente o defeito básico do canal CFTR e restauram a função do mesmo.
- As tecnologias emergentes para a gestão da diabetes, incluindo bombas de insulina avançadas e monitorização contínua da glicose (MCG), melhoraram imenso desde as Orientações da ISPAD de 2018 e irão melhorar os cuidados das pessoas com diabetes relacionada com a fibrose cística (DRFC).
- As orientações foram atualizadas para recomendar bombas de insulina e terapêutica com MCG na DRFC conforme apropriado e para analisar aquilo que se conhece relativamente ao efeito da HEMT na DRFC.
- As seções acerca do rastreio e terapêutica foram revistas e expandidas e foram adicionadas novas seções acerca da hipoglicemia e da qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVRS). Infelizmente, estes medicamentos e tecnologias com potencial para uma mudança de vida e de paradigma, ao mesmo tempo que salvam muitas vidas, agravam dramaticamente as disparidades que já afetam as PcFC. É provável que as disparidades venham a ser uma característica que irá definir os cuidados das PcFC e a DRFC à medida que avançamos devido à HEMT (que custa aproximadamente USD 200.000 por ano e às bombas de insulina e à tecnologia de MCG avançadas. As pessoas não descendentes dos

povos do Norte da Europa, têm mais probabilidade de pertencer a grupos que não respondem à HEMT e têm menos probabilidade de ter acesso a tecnologia avançada na diabetes, mesmo quando os rendimentos são iguais, criando uma dupla disparidade agravante.

## 2. SUMÁRIO EXECUTIVO E RECOMENDAÇÕES

### 2.1 Fundamentação/Patofisiologia

- A DRFC constitui a comorbidade não-pulmonar mais comum na FC e aumenta a mortalidade. **B**
- A patofisiologia da DRFC é única e complexa, mas é primariamente desencadeada pela insuficiência insulínica e diferente da diabetes tipo 1 (DM1) e da diabetes tipo 2 (DM2). **A**
- A causa de insuficiência insulínica na FC é multifatorial e não completamente compreendida, mas as lesões e a disfunção do pâncreas exócrino, inflamação, suscetibilidade genética e o estado nutricional, todos estes fatores contribuem para a disfunção das células beta. **B**
- A DRFC é frequentemente silenciosa clinicamente e o seu agravamento clínico pode ocorrer antes de a diabetes ser diagnosticada. **C**
- São poucos os indivíduos com FC que apresentam uma tolerância à glicose completamente normal (TGN) e mesmo quando os níveis de glicose em jejum e os níveis de glicose sanguínea (GS) a 2 horas estão normais num teste oral de tolerância à glicose (TOTG) pode frequentemente ser detetada hiperglicemia pós-prandial variável intermitente através da MCG. **B**
- A DRFC precoce é tipicamente assintomática e caracterizada por níveis de GS em jejum normais. Os níveis de GS podem variar ao longo do tempo, dependendo da saúde subjacente e da terapêutica médica, mas tipicamente pioram com a idade. **B**
- A HEMT não cura de imediato uma DRFC já estabelecida; no entanto, ainda são necessários mais dados para determinar os seus efeitos a longo prazo. **C**

### 2.2 Hipoglicemia

- A hipoglicemia é comum na FC e pode ocorrer mesmo na ausência de DRFC ou terapêutica insulínica. **B**
- É comum aparecer hipoglicemia após o TOTG. **B**
- É aconselhável verificar se existe hipoglicemia nas PcFC e aconselha-se comer no final de um TOTG. **E**

### 2.3 Diagnóstico

- O diagnóstico de DRFC é feito utilizando os critérios da American Diabetes Association (ADA) durante um período de saúde estável inicial. **E**
  - Níveis de GS de 2 horas durante um TOTG  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl)
  - Níveis de GS em jejum  $\geq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl)
  - Níveis de GS em jejum  $\leq 7,0$  mmol/l (126 mg/dl) não excluem a existência de diabetes na FC
  - HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol (6,5%)
  - HbA1c  $< 48$  mmol/mol (6,5%) não exclui a existência de

diabetes na FC

- Níveis de GS aleatórios  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) com sintomas clássicos de diabetes
- O início da DRFC é definido como a primeira vez que uma pessoa com FC cumpre os critérios para DRFC, mesmo que a tolerância à glicose melhore subsequentemente. **E**
- Pode ser feito um diagnóstico de diabetes durante uma doença aguda (antibiótico intravenoso/terapêutica com glicocorticóides sistémicos) se a GS em jejum for  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl) ou se a GS pós-prandial de 2 horas  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) persistir durante mais de 48 horas. **E**
- O diagnóstico de diabetes pode ser feito num indivíduo a receber alimentação entérica contínua durante a noite, quando as leituras de GS a meio ou após a alimentação forem  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) em 2 dias separados. **E**

### 2.4 Rastreo

- O teste de HbA1c não é um teste recomendado para o rastreio da DRFC devido à sua baixa sensibilidade. **C**
- O rastreio de DRFC deve ser efetuado usando o TOTG de 2 horas com 75 g (1,75 g/kg). **B**
- Deve começar a fazer-se um TOTG anual pelo menos aos 10 anos de idade. **B**
- Os níveis de GS devem ser determinados no mínimo em jejum e durante 2 horas através de um TOTG. **B**
- Pode considerar-se a utilização da determinação dos níveis de GS de 1 hora através de um TOTG mas atualmente a evidência existente é insuficiente para recomendar o uso deste método. **C**
- As PcFC com suficiência pancreática apresentam um risco inferior de DRFC do que os que têm insuficiência pancreática, mas ainda assim superior ao da população em geral; as pessoas com TGN podem ser submetidas a um rastreio através de TOTG a cada 3 a 5 anos, se considerado apropriado pela equipa médica. **B**
- Atualmente, as evidências existentes não são adequadas para recomendar outras formas de rastreio. **E**
- Os níveis de GS em jejum não são recomendados para o rastreio de DRFC devido à sua baixa sensibilidade. **B**
- É recomendado o rastreio da diabetes gestacional, tanto entre as 12 e as 16 semanas, como entre as 24 e as 28 semanas de gestação em mulheres grávidas sem DRFC conhecida, através de um TOTG de 2 horas com 75 g, com determinações de GS às 0, 1 e 2 horas. **E**
- É recomendado o rastreio de DRFC após a gravidez entre 6 a 12 semanas após o final da gravidez, em mulheres com diabetes diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, através de um TOTG de 2 horas com 75 g em jejum.
- As PcFC que apresentam exacerbações pulmonares que necessitam de antibióticos i.v. ou glicocorticóides devem ser rastreadas em jejum e determinados os níveis de GS pós-prandial de 2 horas, durante 48 horas. **E**
- Para as PcFC a fazerem alimentação entérica é aconselhável o rastreio dos níveis de GS a meio e imediatamente após a alimentação, quando iniciarem a alimentação entérica. Níveis de GS elevados detetados na auto-monitorização da glicose sanguínea (AMGS) ou da MCG requerem uma confirmação por

laboratório certificado. **E**

- As PcFC sem diabetes que vão ser submetidas a um transplante de órgãos devem ser rastreadas previamente à operação através de um TOTG de 2 horas com 75 g em jejum, se não foram submetidas a um rastreio de DRFC nos últimos 6 meses. Os níveis de GS devem ser atentamente monitorizados no período peri-operatório e até à alta hospitalar. **E**
- Devem ser rastreados os auto anticorpos contra os ilhéus nos seguintes cenários: diagnóstico de DRFC <10 anos de idade, aparecimento de cetoacidose diabética (CAD), história familiar imediata de autoimunidade, ou história pessoal de outras doenças autoimunes. **E**
- Atualmente existem poucas evidências que permitam recomendar a utilização da MCG ou outras formas de rastreio em substituição do TOTG, mas é necessária investigação adicional. **C**
- O TOTG continua a ter barreiras à sua utilização completa e é necessária investigação adicional para melhorar o rastreio da DRFC. **B**
- Atualmente existem poucas evidências para a alteração do rastreio de DRFC com base no uso da terapêutica moduladora altamente eficaz na DRFC. **E**

## 2.5 Gravidez

- O diagnóstico de diabetes gestacional (DMG) deve ser feito com base nas recomendações do grupo de estudos da *International Association of Diabetes and Pregnancy*. Esperam-se novas orientações em 2022 e estas recomendações devem ser consideradas como moldura até que as orientações atualizadas sejam divulgadas. O diagnóstico é baseado nos níveis de glicose às 0, 1, e 2 horas obtidos através de um TOTG de 75 g se alguma das seguintes condições estiver presente: **E**
  - Nível de GS em jejum  $\geq 5,1$  mmol/l (92 mg/dl)
  - Nível de GS1  $\geq 10,0$  mmol/l (180 mg/dl)
  - Nível de GS2  $\geq 8,5$  mmol/l (153 mg/dl)
- Não se considera que as mulheres com FC que têm DMG, sem história de DRFC pré-existente, tenham DRFC, mas devem ser submetidas ao rastreio de DRFC 6 a 12 semanas após o final da gravidez. **E**

## 2.6 Tratamento

- As PcFC com DRFC (PcDRFC) devem idealmente ser observadas trimestralmente por uma equipa especializada multidisciplinar com experiência em diabetes e FC. **E**
- As PcDRFC devem receber educação continua acerca da autogestão da diabetes a partir de programas educacionais da diabetes que cumpram os padrões nacionais. **E**
- As PcDRFC devem ser tratadas com terapêutica insulínica. **B**
- A terapêutica com bomba de insulina deve ser considerada em indivíduos com DRFC que requerem terapêutica insulínica intensiva, quando esta for acessível e apropriada, incluindo sistemas de circuito fechado parcial. **C**
- Em alguns casos (p. ex., recusa da terapêutica insulínica em indivíduos assintomáticos diagnosticados em rastreio anual, mas sem hiperglicemia em jejum) pode ser considerado um teste com

agentes anti-diabéticos orais sob observação atenta. **C**

- Outros anti-diabéticos orais como a metformina, a sitagliptina e a empagliflozina são usados em casos individuais em centros específicos de FC. No entanto, continua a haver pouca informação para a recomendação do uso destes medicamentos para a diabetes na FC. Continua a ser necessária mais investigação, que já se encontra a decorrer. **E**
- As PcDRFC que estão a fazer insulina devem fazer a AMGC pelo menos quatro vezes por dia. Para muitos indivíduos, é necessária uma monitorização mais frequente. **E**
- O uso da MCG nas PcDRFC a fazerem medicação insulínica/anti-hiperglicemiante é desejável e pode ser usado como uma alternativa à AMGC. **B**
- As PcDRFC devem procurar atingir os objetivos de GS e o intervalo-alvo da MCG, de acordo com as recomendações da ADA para todas as pessoas com diabetes. Podem ser indicados objetivos mais ou menos exigentes nas pessoas em fase inicial da doença ou que têm hipoglicemia significativa ou repetida, e é importante a individualização. **E**
- O teste de HbA1c é recomendado trimestralmente para avaliação da glicemia média em pessoas com DRFC, para orientação das decisões relacionadas com a terapêutica insulínica. **E**
- Para a maioria das PcDRFC o objetivo de tratamento da HbA1c é  $\leq 7\%$  (53 mmol/mol) para redução do risco de complicações microvasculares, tendo em mente que objetivos menos exigentes podem ser indicados para as PcFC que têm hipoglicemia significativa ou repetida, pelo que é importante a individualização. **C**
- A terapêutica de nutrição médica é essencial para a gestão da DRFC tal como acontece em todas as formas de diabetes, mas deve seguir as orientações nutricionais para a terapêutica da FC, com individualização baseada nos objetivos específicos de peso /IMC de cada pessoa. **E**
- As orientações baseadas na evidência para a gestão alimentar de todas as PcFC são recomendadas nas pessoas com DRFC. **E**
- A gestão alimentar da diabetes isoladamente sem terapêutica médica não é recomendada. **E**
- As PcDRFC devem ser aconselhadas a fazer exercício aeróbico moderado durante pelo menos 150 minutos por semana. **E**

## 2.7 Complicações

- A educação acerca dos sintomas, prevenção e tratamento da hipoglicemia é recomendada para todas as PcFC e os seus cuidadores. **E**
- Deve ser dada educação apropriada, especialmente sobre a terapêutica com glugacon, às PcDRFC a fazerem insulina ou agentes hipoglicemiantes orais, bem como aos seus cuidadores. **E**
- De acordo com as orientações da ADA, as PcDRFC devem medir a sua tensão arterial em todas as consultas. Se for detetada uma tensão arterial anormal, deve repetir-se a avaliação numa consulta separada. **E**
- A DRFC causa complicações microvasculares da diabetes, incluindo retinopatia, nefropatia e neuropatia. **B**
- Recomenda-se um rastreio anual de complicações microvasculares da diabetes, iniciado 5 anos após o diagnóstico, ou, se a data do

diagnóstico for desconhecida, no começo da hiperglicemia em jejum. **E**

- As PcDRFC diagnosticadas com hipertensão ou complicações microvasculares devem receber o tratamento padrão conforme recomendado pela ADA para todas as pessoas com diabetes, exceto que não devem haver restrições ao sódio ou restrição generalizada de proteínas. Não existem evidências adequadas para alterar estas recomendações para os doentes a fazerem HEMT. **E**
- As taxas de obesidade e excesso de peso estão a aumentar na FC. **C**
- Atualmente não existe evidência adequada para recomendar um rastreio de rotina para as complicações macrovasculares em pessoas com DRFC e insuficiência pancreática (IP). **E**
- É recomendado um rastreio anual de lípidos nas pessoas com DRFC e com suficiência pancreática (SP). **E**
- É recomendado um rastreio de lípidos a cada 5 anos nas PcFC e IP de acordo com as recomendações para a população em geral para os indivíduos de baixo risco. **E**
- A experiência das PcFC e as suas famílias deve ser incorporada na conceção das abordagens de gestão da DRFC. **E**

### 3. INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) foi a doença de gene único, fatal, mais comum entre os caucasianos. No entanto, a FC encontra-se em não-caucasianos, incluindo pessoas com descendência 100% africana, e a prevalência de FC varia bastante de país para país e entre regiões no mesmo país.<sup>1</sup> É causada por mutações recessivas autossómicas do CFTR, o gene que codifica o canal de aniões CFTR. A FC é uma doença multi-sistémica caracterizada por uma infeção pulmonar crónica recorrente e subsequente declínio da função pulmonar, acompanhada por falência pancreática exócrina e endócrina, disfunção gastrointestinal, desnutrição, doença hepática e risco elevado de osteoporose. A morte ocorre secundariamente à doença pulmonar. Ao mesmo tempo que apenas há 50 anos os indivíduos afetados raramente atingiam a idade adulta, melhorias mantidas nos cuidados aumentaram a longevidade e é agora possível ver as PcFC a viverem até aos 70 anos e mais além.

A DRFC constitui a comorbilidade não-pulmonar mais comum na FC e piora o estado nutricional, aumenta o declínio da função pulmonar, e aumenta a mortalidade.<sup>2-4</sup> Existem importantes diferenças patofisiológicas entre a DRFC, a DM1 e a DM2, que requerem uma abordagem única para a gestão da DRFC. As PcFC podem apresentar doença hepática da FC e/ou inflamação crónica e aguda, que podem conduzir a níveis flutuantes de resistência à insulina e risco aumentado de DRFC. Adicionalmente, algumas PcFC podem precisar de ingerir muitas calorias e podem apresentar má absorção, desnutrição e motilidade intestinal anormal, incluindo atraso no esvaziamento gástrico, sendo que todos estes aspetos complicam a gestão da diabetes de modos que não são típicos em outras populações.

O aparecimento da HEMT melhorou de modo acentuado a função pulmonar e o estado nutricional, e reduziu dramaticamente a necessidade de hospitalização e transplante pulmonar nas PcFC elegíveis para estas terapias. Os efeitos globais destas terapias na história natural, na patogénese e na futura prevalência de DRFC ainda

não foram completamente compreendidos. Poderá encontrar mais informação acerca do impacto destes corretores na DRFC na secção 5.4.

#### 3.1 Critérios de diagnóstico da DRFC e anomalias da tolerância à glicose

Os critérios de diagnóstico para a DRFC foram atualizados em 2010 na América do Norte pelo *DRCF Guidelines Committee* numa declaração de intenções patrocinada conjuntamente pela ADA e a *Cystic Fibrosis Foundation* e subscrita pela *Pediatric Endocrine Society*.<sup>5</sup> Atualmente, não existem evidências adequadas disponíveis para apoiar os valores-limite alternativos para o diagnóstico da DRFC. Assim, as presentes orientações para o diagnóstico são idênticas às utilizadas para diagnosticar outras formas de diabetes, incluindo a utilização da HbA1c como critério de diagnóstico. No entanto, ao contrário do que acontece em outros tipos de diabetes, níveis baixos ou normais de HbA1c não excluem o diagnóstico de DRFC.<sup>6,7</sup>

Ao contrário do que acontece nas outras formas de diabetes, o TOTG é o método primário de diagnóstico da FC. A DRFC faz parte de um espectro de anomalias da tolerância à glicose progressivas definidas por um TOTG padrão (Tabela 1). Poucos indivíduos com FC apresentam realmente TNG quando comparados com pessoas sem FC.<sup>8,9</sup> Mesmo quando os níveis de glicose em jejum e de 2 horas observados no TOTG estão normais, são comuns as elevações dos níveis de glicose a meio do TOTG, a função das células beta está comprometida, e é frequente poder detetar hiperglicemia pós-prandial variável, intermitente em casa através da MCG.<sup>10-12</sup> O início da diabetes é caracterizado por níveis de GS em jejum normais, mas com o passar do tempo desenvolve-se hiperglicemia em jejum. Por vezes é encontrada uma anomalia da glicemia em jejum (AGJ) isolada nas PcFC, mas o seu significado não está esclarecido.<sup>13,14</sup>

O início da DRFC é definido como a primeira vez que a PcFC cumpre os critérios de diagnóstico da diabetes, mesmo que a tolerância à glicose pareça melhorar subsequentemente. A doença microvascular e a mortalidade correlacionam-se com a duração da diabetes que inclui estes primeiros anos em que a diabetes parece brincar às escondidas.<sup>15</sup> Isto é consistente com um padrão geral de deterioração progressiva da tolerância à glicose à medida que os indivíduos com FC vão ficando mais velhos.<sup>16</sup> No entanto, a história natural pode ser variável<sup>17,18</sup> e dependente das alterações agudas no estado pulmonar e infeccioso. É possível que a HEMT possa alterar este percurso, mas nesta altura existe insuficiência de provas para recomendar alterações nestas orientações para as pessoas tratadas com HEMT.

A hiperglicemia é comum durante a gravidez em mulheres com FC devido à combinação de um aumento da resistência à insulina e uma insuficiência insulínica subjacente.<sup>19</sup> O diagnóstico de diabetes gestacional deve ser feito com base nas recomendações do grupo de estudos da *International Association of Diabetes and Pregnancy*. Antecipam-se novas orientações em 2022 e as recomendações contidas neste documento devem ser consideradas uma moldura até que as orientações atualizadas sejam divulgadas. O diagnóstico é baseado nos níveis de GS às 0, 1 e 2 horas de um TOTG de 75 g se estiver presente qualquer uma das seguintes condições: GS em jejum  $\geq 5,1$  mmol/l (92 mg/dl), ou GP1  $\geq 10,0$  mmol/l (180 mg/dl), ou GP às 2

horas  $\geq 8,5$  mmol/l (153 mg/dl). No entanto, as mulheres com FC com diabetes gestacional e que não cumprem os critérios de diagnóstico da diabetes antes ou após a gravidez não são consideradas como tendo DRFC.

Nas PcFC com exacerbações pulmonares que necessitam de antibióticos intravenosos ou de glicocorticóides sistêmicos, um diagnóstico de DRFC é confirmado quando a GS em jejum é  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) ou são detetados níveis de GS pós-prandial de 2 horas  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) e persistem pelo menos durante 48 horas, ou com dois valores de níveis de GS para diagnóstico obtidos em dias separados. Nos indivíduos a fazerem alimentação entérica contínua, a DRFC é diagnosticada quando as leituras de GS a meio ou após a administração da alimentação são  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) em dois dias separados.

**Tabela 1.** Categorias das anomalias da tolerância à glicose na FC. Abreviaturas: AGJ = anomalia da glicemia em jejum; DRFC = diabetes relacionada com a fibrose cística; FC = fibrose cística; GPJ = glicose

Categoria	GPJ	Glicose de 2h	Notas
Normal (TNG)	<7.0	<7.8	Todos os níveis de glicose <11,1
Indeterminada (INDET)	<7.0	<7.8	Glicose a meio do TOTG $\geq 11,1$
Reduzida (TDG)	<7.0	7.8-11.1	
DRFC -HJ	<7.0	$\geq 11.1$	
DRFC HJ	$\geq 7.0$		
AGJ	6.1-6.9	<7.8	Todos os níveis de glicose <11,1

plasmática em jejum; HJ = hiperglicemia em jejum; TDG = tolerância diminuída à glicose; TNG = tolerância normal à glicose; TOTG = teste oral de tolerância à glicose. Níveis de glicose reportados em mmol/l – multiplicar por 18 para converter para mg/dl.

## 4. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA

As pessoas com FC têm uma incidência e prevalência mais elevadas de diabetes do que qualquer outro grupo com idades equivalentes. A DRFC pode ocorrer em qualquer idade, incluindo na infância, mas a prevalência aumenta marcadamente com a idade.

Os dados obtidos pelo *European Cystic Fibrosis Patient Registry* (ECFSPR) entre 2008 e 2015 reportaram que a prevalência aumentou com o aumento da faixa etária: com idade <10 anos 0,8%, dos 10 aos 19 anos 9,7%, dos 20 aos 29 anos 24,1%, e com idade  $\geq 30$  anos 32,7%; a prevalência total de DRFC foi de 21,6%. Os dados de registo da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) dos EUA de 2020 são semelhantes, indicando que aproximadamente 20% das pessoas na faixa dos 20 anos, 30% na faixa dos 30 anos e um pouco abaixo dos 40% na faixa dos 40 anos tinha sido diagnosticada com DRFC.<sup>20,21</sup> Infelizmente, tanto os dados do ECFSPR como os da CFF podem ter subestimado a prevalência da DRFC. O ECFSPR registou o uso de insulina como um indicador da DRFC e nem todas as pessoas com DRFC estão a

fazer insulina. O registo da CFF dos EUA regista os resultados dos rastreios, mas as taxas de rastreio são consistentemente <70% nos adolescentes e <40% nos adultos.<sup>21</sup>

Dados da Dinamarca e da Universidade do Minnesota (UMN) nos EUA representam os dados mais completos disponíveis acerca da incidência e prevalência da DRFC.<sup>6,22</sup> Estes dados revelam uma incidência dependente da idade de 4 a 9% por ano na Dinamarca e 2,7 casos por cada 100 indivíduos-anos na UMN. A UMN também registou diabetes em <5% das crianças abaixo dos 10 anos, 15 a 20% dos adolescentes, 40% das pessoas entre os 20 e os 39 anos e >50% das pessoas acima dos 40 anos. A DRFC é mais comum nas pessoas do sexo feminino, com IP, e nos genótipos graves, sendo que até 80% das pessoas mais velhas apresentam genótipos graves.<sup>20</sup>

## 5. PATOFISIOLOGIA DA DRFC

Os mecanismos subjacentes à DRFC são complexos. Os defeitos na secreção insulínica encontram-se presentes em essencialmente todos os indivíduos com FC e são pelo menos em parte relacionados com danos colaterais nos ilhéus oriundos da destruição do tecido exócrino. O desenvolvimento da DRFC não é universal e é provável que seja influenciado por múltiplos outros fatores, incluindo inflamação, suscetibilidade genética e estado nutricional. O papel direto do CFTR – o canal de transporte transepitelial de iões de cloreto e bicarbonato que está danificado na FC – na redução da secreção de insulina permanece pouco claro. Estão a aparecer estudos clínicos, em animais e in vitro para melhorar ainda mais o que sabemos acerca do desenvolvimento da DRFC.

### 5.1 Patologia pancreática

O funcionamento anormal do canal CFTR resulta em secreções espessas e viscosas e danos obstrutivos no pâncreas exócrino e fibrose e infiltração de gorduras progressivas. Na *pancreata* das pessoas com DRFC, esta fibrose e infiltração de gorduras estendem-se aos ilhéus onde perturba e destrói a sua estrutura e arquitetura e contribui para a perda das células endócrinas beta, alfa e dos polipeptídeos pancreáticos.<sup>23-25</sup> A maioria das PcFC, com ou sem DRFC, perderam cerca de metade da sua massa de ilhéus. Os dados sugerem que a perda de células beta não é simplesmente um subproduto das lesões do tecido exócrino, mas também uma manifestação da reduzida sobrevivência das células beta progenitoras, da proliferação das células beta e, talvez, da especificação das células progenitoras das células beta.<sup>26</sup> A inflamação também pode desempenhar um papel, uma vez que os ilhéus de indivíduos com DRFC apresentam uma infiltração de células imunes<sup>27</sup> mas uma secreção preservada de insulina e glucagon durante a perfusão isolada dos ilhéus<sup>27</sup> enquanto a *pancreata* dos indivíduos pediátricos e adultos com FC com e sem DRFC apresentou uma coloração melhorada da interleucina-1 $\beta$ , numa área de células beta relativamente preservada e uma área de células alfa mais substancial.<sup>28</sup>

A destruição das células beta não está relacionada com a doença autoimune na FC, uma vez que a frequência de auto anticorpos contra a diabetes e dos tipos de antigénios leucocitários humanos

associados à DM1 é semelhante à da população em geral.<sup>29,30</sup> No entanto, ocasionalmente, foram encontrados indivíduos com DM1 e FC simultaneamente.

### 5.2 O papel da insuficiência de insulina

A principal alteração da DRFC é a insuficiência de insulina. Virtualmente, todos os indivíduos com insuficiência pancreática exócrina, com e sem diabetes, apresentam evidência de disfunção das células beta.<sup>6,31</sup> Estas alterações na secreção de insulina estão presentes mesmo no contexto de TNG e manifestam-se como uma redução progressiva e, por fim, uma perda completa da secreção de insulina de primeira fase (secreção de insulina que ocorre dentro dos primeiros 30 minutos de um TOTG ou do consumo de uma refeição) à medida que a tolerância à glicose é agravada. A secreção de insulina em jejum é geralmente preservada.<sup>8,32-35</sup> As alterações na secreção de insulina encontram-se nos primeiros anos de vida<sup>36</sup> e tendem a piorar com o aumento da idade.<sup>34</sup> Está pouco claro se as alterações da secreção de insulina também ocorrem em contexto de suficiência pancreática exócrina.<sup>9,37</sup>

### 5.3 O papel da resistência à insulina

Nas pessoas sem DRFC, a sensibilidade à insulina tem geralmente sido reportada como intacta. Alguns investigadores acharam provável que a resistência à insulina seja relacionada com a doença em estadio mais grave.<sup>38-41</sup> De facto, enquanto a maioria dos indivíduos são sensíveis à insulina durante o seu estado de saúde inicial, a resistência à insulina aumenta de forma aguda durante períodos de infeção ativa e pode revelar anomalias subjacentes na secreção de insulina e, por último, hiperglicemia.

Os indivíduos com DRFC são modestamente resistentes à insulina, com uma diminuição da captação de glicose nas células periféricas e uma deficiente supressão da produção hepática de glicose mediada pela insulina.<sup>39,40</sup> Tal como acontece nos indivíduos sem DRFC, a resistência à insulina assume um papel importante durante períodos de estresse como exacerbações pulmonares agudas e durante a terapêutica com glicocorticóides sistémicos, e aumenta com a idade.<sup>42</sup>

Adicionalmente, com o advento da HEMT, as taxas de obesidade estão a aumentar<sup>43</sup> o que provavelmente irá aumentar a resistência à insulina nas pessoas com DRFC. Por favor, ver a secção 7.2 para detalhes adicionais.

### 5.4 A genética da DRFC e a terapêutica com HEMT

A DRFC é mais comum em mutações específicas (mais graves) do gene CFTR, o que conduz à especulação quanto a um papel direto do CFTR na função dos ilhéus, e a esperança de que a HEMT possa curar e prevenir a DRFC.

O ARN do CFTR pode ser expresso numa pequena subpopulação de células beta dos ilhéus humanos,<sup>27,44-46</sup> mas a imunocitoquímica dos ilhéus humanos não identificou a co-expressão da proteína CFTR com células insulino-positivas, glucagon-positivas, ou somatostatina-positivas.<sup>27</sup> Além disso, os moduladores e inibidores do CFTR não impactaram a secreção de insulina pelos ilhéus humanos in vitro.<sup>27</sup> Foi sugerido que a inibição não-específica dos canais de cloreto dos ilhéus por inibidores do CFTR<sup>47</sup> fundamentava

os estudos conduzidos in vitro nas murinas e nos ilhéus humanos, na identificação da redução da secreção de insulina com uma inibição do CFTR.<sup>48</sup>

Os moduladores do CFTR devem corresponder à mutação específica do CFTR e incluem: ivacaftor (IVA) isoladamente para a mutação de G551D e outras mutações que afetam a abertura do canal, lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA), tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) e elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) para a mutação deltaF508 do CFTR. Apenas o IVA usado em mutações da passagem e ELX/TEZ/IVA são moduladores altamente eficazes (HEMT) que conferem uma quase-cura para as PcFC. Infelizmente, tornou-se claro que HEMT não cura a DRFC estabelecida. Estudos demonstraram até à data que o IVA está associado a pequenos aumentos na secreção de insulina e nos marcadores da função das células beta, mas não à tolerância à glicose.<sup>49,50</sup> Um estudo de registo que utilizou dados dos EUA e do UK permitiu observar um aumento mais lento na prevalência da DRFC com o IVA.<sup>51</sup> No entanto, estes dados são pouco sólidos uma vez que o grupo de comparação apresentava genótipos mais graves de CFTR (com risco inicial mais elevado de DRFC) do que o grupo a fazer IVA. Muitas mais PcFC são elegíveis para a terapêutica com LUM/IVA, no entanto, apenas um pequeno estudo não controlado observou uma melhoria na tolerância à glicose<sup>52</sup> enquanto um estudo semelhante não apresentou melhoria.<sup>53</sup> Existem ainda menos dados relativos ao modulador altamente eficaz ELX/TEZ/IVA, mas o que está disponível é promissor e há mais estudos a decorrer.<sup>49,54</sup>

Foi sugerida uma genética partilhada entre a FC e a DM2 devido ao aumento da prevalência da DRFC em gémeos monozigóticos vs. dizigóticos com FC,<sup>55</sup> ao aumento da prevalência da DRFC em indivíduos com história familiar de DM2,<sup>55</sup> e às associações de loci com suscetibilidade à DM2, incluindo o TCF7L2, o CDKAL1, o CDKN2A/B e o IGF2BP2.55-57 As variantes do SLC26A9, que codificam um transportador de aniões, e que foi recentemente demonstrado serem co-expressas através do CFTR num subgrupo de células ductais pancreáticas,<sup>44</sup> estão associadas à idade de início da DRFC,<sup>56,57</sup> mas não há conhecimento de que aumentem o risco de DM2. Diferenças nos genes associados à inflamação, tais como o fator de necrose tumoral<sup>32</sup> e o Calpain-10, também parecem mais comuns na DRFC.<sup>58</sup> Estas descobertas podem trazer luz ao agravamento progressivo das anomalias na secreção de insulina e da intolerância à glicose e, por último, intervenções direcionadas à preservação da função das células beta.

**Tabela 2.** Sintomas da DRFC

- Poliúria ou polidipsia inexplicadas
- Dificuldade em ganhar ou manter o peso apesar de intervenção nutricional
- Desenvolvimento lento
- Progressão retardada para a puberdade
- Declínio crónico inexplicado da função pulmonar

Podem não haver sintomas.

## 6. ASPETOS CLÍNICOS DA DRFC

O início da DRFC é tipicamente assintomático e gradual sendo que a maioria das pessoas passa por um declínio clínico anterior aos sintomas óbvios ou sinais clássicos da diabetes.<sup>3,59,60</sup> Os sintomas podem incluir poliúria, polidipsia, dificuldade em ganhar ou manter o peso, crescimento lento e declínio crônico inexplicado da função pulmonar (ver Tabela 2). A CAD é rara e deve levantar a preocupação quanto ao seu potencial para ocorrer conjuntamente com a DM1. A DRFC pode apresentar-se inicialmente durante situações em que a resistência à insulina esteja aumentada, como durante uma infecção pulmonar aguda ou durante a terapêutica com glicocorticóides, ou durante a suplementação com alimentos de elevado teor de hidratos de carbono, como alimentação entérica contínua por sonda durante a noite. Infelizmente, a diabetes é comum no contexto do transplante pulmonar, em que os indivíduos se encontram em fase crítica da doença e resistentes à insulina na fase pré-transplante, e que na fase pós-transplante recebem medicação diabetogénica como esteróides e inibidores da calcineurina.<sup>61-64</sup> Foram documentados sinais de resistência à insulina nas PcFC a fazerem HEMT, e/ou com idade mais avançada, que podem contribuir para a progressão para uma franca DRFC.<sup>42</sup> A prevalência de DRFC é mais elevada nos indivíduos com doença hepática relacionada com a FC.<sup>65</sup>

## 7. SOBREVIVÊNCIA E PROGNÓSTICO

### 7.1 Aumento da mortalidade na DRFC

No início dos anos 80, o diagnóstico de DRFC foi associado a um aumento da mortalidade, particularmente em mulheres.<sup>2,66-69</sup> Ao contrário das pessoas com DM1 e DM2 em que a mortalidade aumentada é atribuível às doenças macrovasculares e microvasculares, as pessoas com DRFC quase sempre morreram de falência pulmonar. A diabetes tem sido diretamente implicada no declínio da função pulmonar relacionado com a FC devido aos efeitos catabólicos da insuficiência de insulina sobre o estado nutricional e a massa muscular<sup>59,70-72</sup> e o impacto negativo da hiperglicemia crónica sobre a função pulmonar.<sup>73-76</sup> Um reporte de 2009 que examinou as tendências temporais da mortalidade relacionada com a DRFC numa população extensa bem definida com FC seguida longitudinalmente numa instituição, assinalou um declínio significativo e mantido no risco de morte associada à DRFC entre 1992 e 2008.<sup>22</sup> Esta melhoria substancial na mortalidade associada à DRFC foi atribuída ao rastreio anual da diabetes e ao início precoce da terapêutica com insulina. Com melhorias generalizadas na saúde das PcFC, particularmente no grande subgrupo tratado com terapêutica moduladora altamente eficaz, a relação da DRFC com um aumento da mortalidade relacionada com a falência pulmonar irá requerer uma vigilância contínua para determinar se o risco diminuiu. Infelizmente, no único estudo levado a cabo até à data, o uso de IVA nas mutações do G5510D não preveniu o declínio excessivo da função pulmonar da DRFC, o que indica que a HEMT isoladamente pode não ser suficiente para prevenir um aumento da morbidade relacionada com a DRFC.<sup>77</sup>

### 7.2 Complicações microvasculares e macrovasculares

As complicações microvasculares da diabetes ocorrem na DRFC. Na Dinamarca, 36% das PcFC com mais de 10 anos de duração da diabetes apresentava retinopatia.<sup>78</sup> Numa série de 285 indivíduos dos EUA com DRFC, as complicações da diabetes eram raras antes dos 10 anos de duração da diabetes; por conseguinte, dos que apresentavam hiperglicemia em jejum, 14% apresentava microalbuminúria, 16% retinopatia, 55% neuropatia e 50% gastropatia.<sup>15</sup> No País de Gales, 42% (18/43) das pessoas com DRFC que foram sujeitas a exames da retina apresentaram evidência de retinopatia com gravidade entre ligeira e proliferativa.<sup>79</sup> A DRFC com necessidade de terapêutica com insulina durante >5 anos aumentou substancialmente o risco de doença crónica renal.<sup>80</sup> Por conseguinte, o rastreio das complicações microvasculares é recomendada anualmente, iniciando-se 5 anos após o diagnóstico de DRFC.

Atualmente, os reportes de casos de doença cardiovascular estabelecida continuam a ser raros.<sup>81-83</sup> O excesso de peso/obesidade é cada vez mais prevalente nos adultos com FC.<sup>84,85</sup> A tensão arterial aumenta com o aumento da idade na FC.<sup>86</sup> Num grupo de 484 adultos dos EUA com FC, a prevalência da hipertensão foi de 17% em adultos com peso normal, aumentando para 31% nos adultos com excesso de peso.<sup>84</sup> Estudos na distensibilidade vascular sugerem que alterações subtis, tradicionalmente reconhecidas como precursoras das complicações cardiovasculares nas populações sem FC, podem estar presentes na FC.<sup>87,88</sup> Antes da introdução da HEMT, o colesterol é de um modo geral baixo na FC.<sup>89-92</sup> Apesar de um estudo recente conduzido em 256 adultos canadianos com FC ter encontrado hiperlipidemia numa pequena percentagem, esta não foi associada à DRFC ou a hiperglicemia.<sup>42</sup> Um outro grande estudo canadiano concluiu que o aumento de peso estava associado a uma melhoria da função pulmonar mas aumentou a resistência à insulina e a dislipidemia.<sup>93</sup> Foram observadas situações semelhantes em estudos mais pequenos conduzidos em adultos nos EUA.<sup>94</sup> Com as alterações demográficas, do estado nutricional e da saúde em geral das pessoas com FC, o risco de doenças cardiovasculares pode precisar de ser reconsiderado.

### 7.3 Aumento da morbidade no estado pré-diabetes

Vários estudos observaram um declínio insidioso do estado clínico nos anos anteriores ao diagnóstico de DRFC, durante a insuficiência de insulina do estado pré-diabetes.<sup>3,38,59,60,66</sup> Num estudo prospetivo, o declínio da função pulmonar ao longo de 4 anos foi inferior nos indivíduos com TNG, superior nas pessoas com TDG e o mais elevado nas PcFC em início de diabetes não tratada.<sup>3</sup> Neste estudo, bem como em outros,<sup>34</sup> a deterioração pulmonar correlacionou-se com a gravidade da insuficiência de insulina. Dados mais contemporâneos, obtidos através do *US CF Registry* (2008-2015) (o registo de FC dos EUA) que identificaram maiores declínios da função pulmonar nos 2 anos anteriores ao diagnóstico de DRFC em centros de FC com taxas de rastreio mais baixas,<sup>95</sup> voltam a sugerir que o atraso no diagnóstico contribui para o agravamento dos resultados. Recentemente, elevações isoladas dos níveis de glicose detetadas em TOTG de 1 hora e maiores flutuações da glicose, identificadas através da MCG, foram relacionadas de modo pouco sólido com a função pulmonar.<sup>96,97</sup>

Devido ao facto de o catabolismo das proteínas, a desnutrição e a morte estarem associadas na FC e uma vez que a insulina é uma potente hormona anabólica, a insuficiência de insulina tem sido considerada como tendo maiores consequências na FC do que o tradicional impacto metabólico da hiperglicemia. O efeito catabólico da insuficiência de insulina pode ser mais importante nas crianças em desenvolvimento.<sup>98-100</sup> Com o aparecimento do excesso de peso/obesidade<sup>84,101</sup> e um melhor estado de saúde em geral nas pessoas com FC, particularmente a fazerem HEMT,<sup>102</sup> a ameaça colocada pela insuficiência de insulina ao estado nutricional e à função pulmonar é menor.

## 8. HIPOGLICEMIA

Tal como acontece em outras formas de diabetes, a hipoglicemia pode ser uma complicação do tratamento da DRFC. A hipoglicemia espontânea também é reportada pelas PcFC que não têm diabetes e que não estão a fazer terapêuticas redutoras da glicose. A hipoglicemia é normalmente descrita como reativa, ocorrendo durante ou após um TOTG (com uma prevalência entre os 7 e os 60%)<sup>34,103,104</sup>, bem como durante o estado pós-prandial e durante o jejum nas PcFC com estado clínico subótimo.<sup>34</sup> A hipoglicemia nestes contextos na FC é de um modo geral auto-limitada e raramente é sintomática, mesmo quando os níveis de GS descem acentuadamente, o que levanta a preocupação de poder não ser reconhecida e de uma potencial inconsciência quanto à hipoglicemia.<sup>105,106</sup>

Múltiplos mecanismos podem conduzir a hipoglicemia na FC. Estudos demonstraram que a resposta contra-regulatória do glucagon é reduzida e apenas compensada em parte por uma resposta intacta ou atenuada das catecolaminas.<sup>8,104,105</sup> O momento da secreção de insulina é, de um modo geral, atrasado, resultando numa secreção de insulina exageradamente alta durante a fase descendente dos níveis de GS de uma prova de glicose.<sup>8,104</sup> Além disso, as PcFC com deficiências secretórias de insulina mais graves podem estar em maior risco de hipoglicemia.<sup>105</sup>

Tal como acontece com todos os indivíduos a fazerem terapêutica com insulina, a hipoglicemia é um risco que as PcDRFC e as suas famílias devem conhecer como antecipar, prevenir e tratar. Em alguns indivíduos com DRFC, a terapêutica com moduladores melhorou dramaticamente a sua gestão glicémica produzindo efeitos hipoglicémicos recorrentes contínuos sem terapêutica com insulina.<sup>107</sup> Este fenómeno terá de continuar a ser investigado.

Para as PcFC, a hipoglicemia pode ser uma preocupação também na ausência de diabetes e da terapêutica relacionada. Portanto, deve ser perguntado às PcFC se apresentam sintomas de hipoglicemia pós-prandial. Após a conclusão de um TOTG, os seus níveis de GS devem ser monitorizados e devem ser aconselhadas a comer a seguir ao teste. É interessante notar que, aqueles que tiveram hipoglicemia durante um TOTG parecem ter taxas mais baixas de progressão para TDG e DRFC.<sup>108,109</sup> No entanto, os riscos potenciais de hipoglicemia repetida e inconsciência quanto à hipoglicemia são atualmente desconhecidos nestes indivíduos.

## 9. RASTREIO DA DRFC

Devido ao facto de a DRFC poder ser associada a um aumento do risco de declínio clínico (p. ex., perda acelerada de peso ou da função pulmonar) mas frequentemente poder ser clinicamente silenciosa,<sup>3,59,60,66,110</sup> é importante o rastreio de rotina.<sup>95</sup> O TOTG padrão (teste de 2 horas após jejum de 8 horas, com 1,75 g/kg de peso corporal de glicose oral, até um máximo de 75 g) é atualmente o teste recomendado para o rastreio. Recomenda-se que o rastreio seja levado a cabo anualmente com início aos 10 anos de idade, e também é recomendado em situações em que os indivíduos se encontram com maior risco de hiperglicemia (início de tratamento com esteróides, gravidez, apoio nutricional entérico ou parentérico, etc.)

### 9.1 TOTG

O *North American CFRD Guidelines Committee* determinou que o TOTG é o teste de rastreio de seleção para a DRFC.<sup>5</sup> Esta recomendação é baseada: 1) no reduzido desempenho de outros testes na FC comparativamente ao TOTG (p. ex., níveis de GS, HbA1c); 2) na disponibilidade dos dados de prognóstico a longo prazo que relacionam os resultados do TOTG aos resultados clínicos relevantes, tais como o risco aumentado de declínio do peso e/ou da função pulmonar<sup>3,6,30</sup>; 3) nas melhorias observadas com a terapêutica com insulina<sup>111-113</sup> sobre o estado nutricional e a função pulmonar; e 4) na importância do diagnóstico no início da DRFC de modo a reduzir o risco de resultados específicos da FC bem como as complicações microvasculares relacionadas com a diabetes (p. ex. retinopatia).<sup>15,114</sup>

Um diagnóstico de DRFC é baseado em níveis elevados de GS em jejum e/ou a 2 horas. Estes valores também servem para identificar categorias de pré-diabetes: AGJ, TDG e glicemia indeterminada (ver Tabela 1). Estas categorias de pré-diabetes estão associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de DRFC<sup>115</sup> e também podem identificar indivíduos com risco aumentado de declínio do peso e da função pulmonar.<sup>3,6,116,117</sup>

Recomenda-se que o rastreio por TOTG seja iniciado pelo menos aos 10 anos de idade. Ao mesmo tempo que a diabetes clara é rara antes dos 10 anos de idade, 42% a 78% das crianças com FC com idade igual e inferior a 9 anos reportaram anomalias da tolerância à glicose.<sup>118,119</sup> Um estudo retrospectivo conduzido num centro de FC norte americano concluiu que nas crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 9 anos, tanto a TDG como a glicemia indeterminada permitiam prever um risco elevado de progressão para a diabetes nos primeiros anos da adolescência.<sup>118</sup> Por esta razão, alguns centros e associações decidiram iniciar o rastreio aos 6 anos de idade.<sup>120</sup>

### 9.2 Categorias de pré-diabetes: AGJ, TDG e elevações de glicémia a meio do TOTG

A *North American CFRD Consensus Conference* de 2009 definiu a tolerância à glicose em indivíduos com uma GS a 1 hora (GS1) >11,1 mmol/l (200 mg/dl) como glicemia indeterminada (INDET). Existem algumas provas de que as elevações de glicémia a meio do TOTG podem permitir prever DRFC<sup>115,16,93,121-123</sup> bem como o declínio da função pulmonar e do peso.<sup>124-127</sup> Assim, a determinação dos níveis

de glicose intermédia deve ser tida em consideração durante o teste de 2 horas.<sup>115,124,125</sup> Num grande estudo conduzido em mais de 1000 PcFC alemãs e austríacas com mais de 10 anos de idade, a AGJ, a TDG e a INDET constituíram fatores preditivos de DRFC futura.<sup>115</sup> De modo semelhante, um estudo pediátrico conduzido nos EUA descobriu que os jovens com INDET tinham 10 vezes mais probabilidade de desenvolverem DRFC ao longo dos 5 anos subsequentes.<sup>123</sup> A presença combinada da TDG e da INDET também parece identificar um grupo único com risco aumentado de DRFC.<sup>115,128</sup>

Os limites inferiores dos níveis de GS1 de >8,6 mmol/l (155 mg/dl) e mesmo >8 mmol/l (>140 mg/dl) foram propostos para identificar os indivíduos com maior disfunção das células beta, risco de DRFC e declínio clínico.<sup>16,123,124,129</sup> No entanto, estas associações não foram provadas de modo consistente em todos os estudos.<sup>123,129-131</sup> Há pelo menos uma publicação recente que sugere que tais associações podem ser menos evidentes nos adultos com FC no contexto dos tratamentos modernos para a FC,<sup>130</sup> e é necessária investigação adicional antes de estes valores poderem ser usados para orientar intervenções clínicas.

A adesão às recomendações de rastreio através de um TOTG anual também continua a ser um desafio para todos os centros de FC, com menos de 50% dos adultos elegíveis com FC a serem submetidos ao rastreio de rotina nos centros para tratamento de adultos na América do Norte.<sup>21,132</sup> Este facto pode ter consequências adversas, uma vez que os indivíduos acompanhados em centros com baixas taxas de rastreio apresentam taxas de declínio pulmonar mais acelerado anteriormente ao diagnóstico de DRFC.<sup>95</sup> As barreiras ao rastreio incluem o jejum e a colheita das múltiplas amostras em diferentes momentos, bem como a falta de compreensão das implicações do teste. Além disso, dada a variabilidade dos TOTG, particularmente nesta população,<sup>17</sup> é recomendada a testagem repetida para confirmar um diagnóstico de DRFC.<sup>5,13</sup> O fardo resultante da testagem levou a tentativas para encurtar este teste com determinações de glicose durante um TOTG intermediário.<sup>133</sup> Outros propuseram a redução do número de TOTG requeridos com uma abordagem de vários passos usando a HbA1c,<sup>134</sup> níveis de GS aleatórios,<sup>135</sup> ou um primeiro passo de uma prova de glicose de 1 hora<sup>136</sup> ou outras GS intermédias durante um TOTG.<sup>93</sup> No entanto, são necessários estudos prospetivos mais alargados antes que isso possa ser recomendado, particularmente na era dos moduladores de elevada eficácia, de modo a obtermos recomendações baseadas na evidência.

### 9.3 O papel da HbA1c no rastreio e no diagnóstico

A HbA1c não é fiável no diagnóstico da DRFC uma vez que tem baixa sensibilidade para a identificação da DRFC detetada através do TOTG<sup>6,11,137,138</sup> e baixa capacidade para a diferenciação entre as diferentes categorias de tolerância à glicose.<sup>139</sup> Ao utilizarem os critérios da ADA para o diagnóstico de diabetes com um limite de HbA1c de 48 mmol/mol (6,5%), muitos indivíduos em início de DRFC definida através do TOTG serão excluídos.<sup>110,140</sup> Historicamente, pensava-se que a HbA1c subestimava a glicemia na FC, e pressupôs-se que isto era devido ao aumento da regeneração dos glóbulos vermelhos do sangue relacionada com a inflamação crónica.<sup>141</sup> Reportes mais recentes obtidos de jovens e adultos com FC sugeriram que a HbA1c tem uma relação semelhante à glicose média conforme

descrito em outras populações com diabetes.<sup>7,142</sup> Como avaliação da glicemia média ao longo dos 2 a 3 meses anteriores, a HbA1c sobe quando os níveis de GS médios aumentam, mas este teste pode excluir indivíduos com concentrações de glicose em jejum e média normais, mas que apresentam flutuações de glicose pós-prandial que são melhor capturadas durante um TOTG. Assim, uma HbA1c elevada é evidência de hiperglicemia, mas uma HbA1c normal não a exclui.

Cada vez mais, os estudos se dedicam a investigar limites alternados mais reduzidos de HbA1c que podem ajudar no rastreio da DRFC. Em estudos retrospectivos conduzidos em indivíduos pediátricos e adultos com FC, um valor de HbA1c abaixo dos 5,5 a 5,8% (37-40 mmol/mol) foi associado a baixo risco de desenvolvimento de DRFC.<sup>132,137,143,144</sup> Uma abordagem de vários passos utilizando a HbA1c como ferramenta de rastreio de primeira linha, por exemplo, podia reduzir o número de TOTG necessários.<sup>134</sup> No entanto, a variabilidade dos exames de HbA1c continua a existir e são necessários estudos adicionais para validar um limite específico da HbA1c que pudesse diminuir o fardo dos TOTG sem excluir casos de DRFC.

Outras determinações da glicemia média, incluindo a frutossamina, o 1,5 anidroglicitol e a albumina glicada, tem vindo a ser investigados em pequenos estudos na população com FC, mas não foram identificados limites máximos que superem a HbA1c ou os TOTG na identificação das pessoas em risco de DRFC.<sup>137,145</sup>

### 9.4 Níveis de GS aleatórios e em jejum, ou AMGC no diagnóstico da DRFC

Níveis normais de GS em jejum ou aleatórios não excluem um diagnóstico de DRFC, uma vez que perto de dois terços dos indivíduos com DRFC de novo não apresentam hiperglicemia em jejum.<sup>22</sup> No entanto, em algumas situações de alto risco como hospitalizações por exacerbações pulmonares ou necessidade de administração de antibióticos por via intravenosa, ou início de alimentação por gastrostomia, é prático efetuar um pré-rastreio inicial com verificações de glicose de cabeça ou monitorização domiciliária com AMGC (ver Circunstâncias especiais na secção 9.6). A AMGC não é suficientemente rigorosa para fazer um diagnóstico de DRFC, e deve ocorrer um rastreio laboratorial subsequente nos indivíduos identificados como sendo de alto risco através da AMGC.

### 9.5 MCG

A MCG foi validada em pessoas com FC e é, de um modo geral, aceite como sendo útil para a monitorização da glicose em indivíduos com DRFC tratada com insulina, em que pode ajudar a orientar uma terapêutica com insulina segura e eficaz.<sup>12</sup> O seu papel nas PcFC que não têm diabetes e/ou no estabelecimento de um diagnóstico de DRFC é menos claro. As anomalias da glicose capturadas através da MCG são comuns na FC, inclusivamente em crianças muito pequenas<sup>146,147</sup>; no entanto, neste momento não existem critérios estabelecidos de utilização da MCG para o rastreio nem para o diagnóstico da diabetes.<sup>121,142</sup> Estudos de centro único retrospectivos e cruzados associaram as anomalias da glicose detetadas através da MCG à disfunção das células-β no TOTG,<sup>121</sup> descida do peso,<sup>125</sup> função pulmonar reduzida<sup>146,148</sup> e marcadores de inflamação elevados.<sup>149</sup> No entanto, faltam evidências de estudos multicêntricos mais alargados

para suportar os benefícios de tratar as elevações intermitentes das concentrações de glicose sanguínea prévias a um diagnóstico de diabetes. Por agora, a MCG deve ser considerada uma ferramenta útil para introduzir ajustes na dosagem de insulina e para alertar os indivíduos para a hipoglicemia. No entanto, são necessários estudos adicionais antes de os critérios para a MCG poderem ser usados para o rastreio ou diagnóstico da DRFC ou para identificar indivíduos com maior risco de declínio da função pulmonar e do peso.

### 9.6 Situações associadas a um risco aumentado de novos casos de DRFC

A diabetes gestacional pode desenvolver-se mais cedo na gravidez em PcFC comparativamente às pessoas com risco de DM2 com taxas de prevalência entre os 11 e os 36%.<sup>19,150,151</sup> O rastreio de diabetes pré-existente através do TOTG deve ser feito antes ou imediatamente após o início da gravidez, e o rastreio da diabetes gestacional é recomendado no final do primeiro e segundo trimestres.<sup>5</sup>

Situações adicionais de alto risco em que é recomendada uma monitorização da glicose mais frequente (por AMGC e/ou MCG) incluem exacerbações pulmonares com necessidade de hospitalização para administração de antibióticos intravenosos, início de alimentação por sonda de gastrostomia, uso de glucocorticóides sistémicos, e transplante de órgãos. Recomenda-se a monitorização dos níveis de glicose em jejum e pós-prandial de 2 horas durante as primeiras 48 horas de hospitalização. Um diagnóstico de DRFC é confirmado quando são detetadas uma GS em jejum  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7$  mmol/l) ou GS pós-prandial de 2 horas  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) e estas persistem durante pelo menos 48 horas, com dois ou mais valores de GS elevados. As PcFC com alimentação entérica devem ser rastreadas quanto aos níveis de GS a meio da alimentação e imediatamente após esta, na altura do início da alimentação por sonda de gastrostomia e depois mensalmente. A DRFC é diagnosticada quando os níveis de GS a meio da alimentação e imediatamente após esta são  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) em dois dias separados. Dada a importância da manutenção dos valores de glicose em intervalos-alvo para os resultados dos transplantes, é recomendado o rastreio de DRFC através de um TOTG nos 6 meses que antecedem o transplante.<sup>5</sup> Após o transplante, é importante a monitorização imediata atenta dos níveis de BG de cabeceira, particularmente dado o aumento do risco de diabetes com glucocorticóides e outros agentes imunossupressores.<sup>152,153</sup> Recomenda-se que se verifiquem os aumentos capturados pela AMGC através das determinações de glicose plasmática.

### 9.7 Cenários adicionais

#### 9.7.1 A FC com suficiência pancreática

Os indivíduos com SP têm menos risco de desenvolverem DRFC do que os indivíduos com IP.<sup>154</sup> Foi demonstrado que a presença de anomalias exócrinas aumenta o risco de anomalias na secreção de insulina<sup>8,37</sup> e portanto de DRFC. Dado este baixo risco, particularmente com uma glicose normal de 2 horas, seria razoável para os indivíduos com SP com tolerância à glicose normal reduzirem a frequência do rastreio através de TOTG para intervalos de 3 a 5 anos.

#### 9.7.2 Avaliação para a diabetes tipo 1

Os indivíduos com FC também podem desenvolver DM1 com um risco semelhante ao observado na população em geral.<sup>155</sup> Portanto, o rastreio da DM1 com auto anticorpos contra os ilhéus é recomendado nos cenários em que os indivíduos possam apresentar fatores de risco para a DM1, incluindo: aparecimento de diabetes em idade  $< 10$  anos de idade, co-existência de doenças autoimunes ou história familiar de autoimunidade em familiares de primeiro grau, maiores necessidades de insulina no início,<sup>156</sup> desenvolvimento de CAD ou presença de cetonas.

#### 9.7.3 Futuro do rastreio de DRFC e impacto dos moduladores do CFTR

Os efeitos da terapia com moduladores do CFTR sobre a incidência e a prevalência da DRFC continuam por definir. Estudos de registo conduzidos no UK e nos EUA 5 anos após a introdução do ivacaftor têm sugerido uma prevalência inferior de DRFC relativamente aos doentes não tratados como moduladores do CFTR.<sup>51</sup> No entanto, os moduladores do CFTR também estão a provocar um aumento do peso e do IMC<sup>102</sup>, o que também pode aumentar o risco de resistência à insulina. Com a recente introdução da terapêutica de tripla combinação de moduladores do CFTR para ser usada na população com FC em geral, são necessários estudos prospetivos para determinar as implicações a mais longo prazo sobre a epidemiologia da DRFC.

**Tabela 3.** Recomendações alimentares na DRFC.<sup>a</sup>

<b>Calorias</b>	As necessidades-padrão são de 120 a 150% da ingestão calórica normal para a idade e sexo, de modo a prevenir o baixo peso
<b>Gordura</b>	40% das calorias totais
<b>Hidratos de carbono totais</b>	45-50% das calorias totais
<b>Proteína</b>	200% da DDR para um indivíduo sem FC
<b>Sal</b>	Necessidade adicional: ingestão sem restrições

Abreviaturas: FC, fibrose cística; DRFC, diabetes relacionada com a fibrose cística; HEMT, terapêutica altamente eficaz com moduladores do CFTR

<sup>a</sup> Esta recomendação pode mudar em indivíduos a fazerem HEMT dado o excesso de peso cada vez maior dessa população.

## 10. TRATAMENTO DA DRFC

### 10.1 Terapêutica médica nutricional

As recomendações nutricionais para as pessoas com DRFC são muito diferentes das das pessoas com DM1 ou DM2 (Tabela 4), tanto por as suas necessidades serem tão diferentes como por apresentarem baixo risco de doenças cardiovasculares.<sup>157</sup> As PcFC, incluindo as PcDRFC, necessitam de uma dieta de alto teor calórico, de sal e de gorduras. A restrição calórica quase nunca é apropriada (apesar de poder ser considerada em indivíduos mais velhos com mutações de FC mais ligeiras, que apresentem excesso de peso, e no grupo atualmente pouco comum, mas emergente, das PcFC que são obesas). Para os

indivíduos que estão a fazer terapêutica com injeções múltiplas diárias ou com bomba de insulina, a contagem dos hidratos de carbono é útil para a determinação da dose de insulina pré-refeição. As bebidas açucaradas são, de um modo geral, desaconselhadas. Apesar de algumas pessoas com DRFC fazerem a sua própria gestão nutricional (sem insulina/tratamento médico),<sup>158</sup> isto não é recomendado.

## 10.2 Terapêutica com insulina

A insuficiência de insulina constitui o primeiro aspeto patológico da DRFC e, portanto, o tratamento médico recomendado é a substituição da insulina.<sup>5</sup>

A terapêutica com insulina estabiliza a função dos pulmões e melhora o estado nutricional nas pessoas com DRFC.<sup>22,159</sup> Os princípios gerais da terapêutica com insulina são apresentados na Tabela 5. Quando estes indivíduos estão no seu estado de saúde inicial, as necessidades de insulina tendem a ser modestas devido à persistência da secreção de insulina endógena (dose média de insulina de <0,5-0,8 unidades/kg/dia, tanto nos adolescentes como nos adultos).<sup>160,161</sup> Quando a secreção de insulina declina, podem eventualmente vir a desenvolver hiperglicemia em jejum, e são geralmente tratados como uma terapêutica em bólus basal com uma bomba de insulina ou com uma combinação de insulina basal de longa duração e insulina rápida. Nas pessoas com DRFC sem hiperglicemia em jejum, foi demonstrado no ensaio CFRDT que a insulina rápida antes da refeição reverte a perda de peso crónica e é atualmente considerada o padrão de cuidados.<sup>22</sup> Alguns jovens (especialmente aqueles que consomem quantidades modestas de hidratos de carbonos várias vezes ao longo do dia) podem ser tratados com sucesso apenas com a terapêutica com insulina basal.

### 10.2.1 Tecnologia avançada na diabetes

As bombas de insulina fornecem uma infusão subcutânea contínua de insulina rápida ou de ação rápida. Podem ser utilizadas sem MCG ou combinadas com MCG, seja em circuito aberto (o indivíduo introduz os valores de glicose na bomba), circuito parcialmente fechado (um algoritmo da bomba aumenta e diminui a insulina de modo autónomo em algumas circunstâncias) ou em circuito fechado híbrido (o algoritmo controla quase completamente a dose de insulina com interferência mínima do utilizador). Estes dispositivos revolucionaram os cuidados em crianças, jovens e adultos com DM1. Para mais detalhes, consulte as Orientações de Consenso da ISPAD de 2022, Capítulo 16, Tecnologias da diabetes: Administração de insulina.

A terapêutica com bomba de insulina sem MCG foi associada a uma melhoria da gestão glicémica e da massa magra em pequenos estudos, principalmente secundários, para uma maior cobertura das refeições e lanches em pessoas com DRFC.<sup>162</sup> Um pequeno estudo conduzido em adolescentes e adultos com DRFC concluiu que a transição do circuito aberto com MCG para o circuito parcialmente fechado esteve associada a um aumento do tempo percentual de permanência no intervalo-alvo sem aumento da hipoglicemia.<sup>163</sup> Num estudo piloto que investigou um dispositivo de circuito fechado em três indivíduos com DRFC, foi observada uma melhoria não-significativa na glicose média (provavelmente devido ao pequeno tamanho da amostra) mas foram observadas melhorias significativas na satisfação com o tratamento e uma diminuição do fardo do

tratamento.<sup>164</sup> No entanto, existe um estudo em progresso para avaliar mais a fundo o uso da terapêutica com bomba de insulina de circuito fechado ([clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258853](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258853)). Ao mesmo tempo, não existe o mesmo grau de evidência para a utilização destes dispositivos na DRFC que existe na DM1. Os dados existentes indicam que é provável haver um benefício real na utilização das tecnologias avançadas da diabetes quando disponíveis.

### 10.2.2 Regimes de custo inferior

A protamina neutra Hagedorn (NPH) combinada e os regimes de insulina regular têm sido usados com sucesso na DRFC. A principal desvantagem é que os regimes regulares com NPH são inflexíveis, o que é problemático para as PcFC que normalmente têm um apetite variado. Foi conduzido um pequeno estudo em PcDRFC que comparou uma dose única de NPH a uma dose única de insulina glargina, num estudo cruzado conduzido em 19 sujeitos, que detetou um aumento de peso superior e uma redução dos níveis de GS em jejum com a glargina.<sup>165</sup> É importante manter um apoio nutricional adequado mesmo quando não é possível ter acesso a tratamentos específicos da diabetes, e a dieta não deve ser restringida numa tentativa de tratar a hipoglicemia. As orientações nutricionais específicas para a FC devem ser seguidas tanto quanto for possível, apesar de ser razoável limitar os alimentos com elevado teor de açúcares simples com baixo valor nutricional.

## 10.3 Tratamentos não-insulínicos

As orientações ainda não recomendaram agentes anti-diabéticos orais para o tratamento da DRFC. Isto deve-se não só à importância da insulina na DRFC, mas também aos dados pouco adequados para a recomendação da utilização de outras terapêuticas da diabetes,<sup>166</sup> e às preocupações relativamente aos efeitos secundários. Novos dados podem apoiar o uso de medicamentos não-insulínicos em circunstâncias bem definidas.<sup>167,168</sup> No entanto, existe apenas um número limitado de estudos na área para orientação da prática clínica.

O estudo CFRDT<sup>22</sup> randomizou PcFC adultas com TDG ou DRFC sem hiperglicemia em jejum para várias injeções diárias de insulina aspártico pré-prandial, o secretagogo de insulina oral repaglinida, ou placebo oral. O IMC permaneceu subótimo no braço a fazer placebo, aumentou temporariamente no braço de repaglinida e apresentou um aumento mantido no braço de insulina. De modo um pouco inverso, os resultados de um estudo multicêntrico mais recente conduzido na Europa (que comparou várias injeções diárias de insulina regular com repaglinida tanto em crianças como em adultos com FC) não encontrou diferenças na HbA1c, no IMC, na função pulmonar, ou nos efeitos adversos após 2 anos.<sup>167</sup> Estes resultados devem ser interpretados cuidadosamente.<sup>169</sup> A taxa de saída em ambos os ECs<sup>167,170</sup> foi elevada (cerca de 20% aos 12 meses), a dose de insulina não foi reportada<sup>170</sup> ou foi variável<sup>167</sup> e os resultados dos braços tratados com insulina podem ter sido adversamente afetados por uma dose inadequada e uma utilização subótima da insulina. Um estudo de revisão recente conduzido pela Cochrane concluiu que atualmente ainda não existe evidência conclusiva de que qualquer agente apresente uma vantagem distinta sobre outra terapêutica na DRFC.<sup>168</sup>

**Tabela 4.** Princípios da terapêutica com insulina na DRFC

<b>Princípios gerais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• As pessoas com DRFC tipicamente necessitam de 0,5 a 0,8 unidades de insulina por kg de peso corporal por dia, quando estão no seu estado de saúde normal. Pode ser necessária muito mais durante um momento de estresse, doença, alturas em que estejam a usar glucocorticóides sistêmicos, ou durante a puberdade.</li> <li>• Devido aos efeitos catabólicos da insuficiência de insulina, o objetivo é dar à pessoa tanta insulina quanto ela puder tolerar de modo seguro, sem entrar em hipoglicemia.</li> <li>• Escolher o regime insulínico que melhor se encaixa no estilo de vida do indivíduo e que preenche as necessidades da sua gestão da FC.</li> </ul>
<b>Insulina basal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De um modo geral, o objetivo é de cerca de 0,25 UI por kg de peso corporal a cada 24 horas; iniciar com metade e ajustar o aumento com base nos níveis de glicose em jejum..</li> </ul>
<b>Abrangência das refeições</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma dose de início comum é de 0,5 a 1 UI de insulina rápida para cada 15 g de hidratos de carbono consumidos. Podem ser necessárias canetas de insulina ou seringas com meias unidades.</li> <li>• A dose é ajustada em incrementos de 0,5 UI por cada 15 g de hidratos de carbono para atingir os níveis-alvo de GS pós-prandial de 2 horas.</li> <li>• Em pessoas muito jovens ou que estão inseguras acerca do que irão comer devido a náuseas ou gastroparese, a dose pode precisar de ser administrada logo após a refeição (apesar de antes ser sempre melhor, se possível, de modo a reduzir a hiperglicemia que se segue à refeição).</li> <li>• As pessoas com DRFC sem hiperglicemia em jejum podem ser geridas apenas com insulina antes da refeição, ou apenas com insulina basal, ou ambas (dependendo de fatores individuais, incluindo os hábitos alimentares).</li> </ul>
<b>Dose de correção (sensibilidade)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A correção antes da refeição inicia-se normalmente com 0,5 a 1 UI com insulina rápida para cada 2,8 mmol/l (50 mg/dl) acima dos 8,3 mmol/l (150 mg/dl) sendo ajustada conforme necessário.</li> </ul>
<b>Abrangência na alimentação por perfusão contínua</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentação (por perfusão) contínua: As perfusões de 8 horas podem ser tratadas com uma combinação de uma dose única de insulina normal/solúvel, mais a insulina intermédia protamina neutra Hagedorn (NPH) ou detemir. A insulina normal cobre a primeira metade e a NPH cobre a segunda metade da perfusão. As perfusões de 12 horas podem ser cobertas com insulina detemir.</li> <li>• Dose inicial: Calcular o total de gramas de hidratos de carbono presentes na perfusão, determinar a dose total de insulina com base no rácio de insulina para hidratos de carbono (tipicamente 0,5 a 1 UI para cada 15 g) e administrar metade do valor encontrado em insulina regular e a outra metade em insulina NPH durante uma perfusão de 8 horas, ou 100% da dose em detemir para uma perfusão de 12 horas.</li> <li>• Confirmar os níveis de GS 4 horas após iniciar a perfusão para ajustar a dose de insulina normal, e novamente no final da perfusão para ajustar a dose de insulina NPH. Se usar detemir, os níveis de GS no final da perfusão servem para ajustar a dose de insulina.</li> <li>• Ocasionalmente também é necessário um bocadinho de insulina rápida no início, para correção.</li> <li>• Considere este caso como uma “refeição prolongada”. Não substitui a insulina basal e os indivíduos apenas devem tomar esta insulina quando estão a fazer perfusão contínua.</li> </ul>
<b>Cuidados limitados em locais com poucos recursos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quando os análogos de insulina não se encontram disponíveis, a insulina NPH (isofano) e a insulina normal/solúvel podem ser usadas para tratar a DRFC, mas é necessário ter cuidado para evitar uma hipoglicemia pós-prandial tardia. Um regime possível é a administração de insulina NPH ao deitar e insulina normal ao pequeno-almoço, almoço e jantar, num indivíduo que ingira três refeições e três lanches por dia.</li> <li>• Ao usar uma insulina NPH/normal em regimes de VID, 2/3 da dose diária total (DDT) são administrados de manhã, sendo que 2/3 são NPH e 1/3 é insulina normal. O outro 1/3 da DDT é administrado à noite, metade de NPH e metade de insulina normal. A DDT é calculada conforme descrito nos princípios gerais acima. A NPH tem uma duração de 8 horas e apresenta um pico acentuado às 4 horas. Portanto, um indivíduo tratado com NPH deve almoçar e comer uma ceia apropriada ao deitar. Caso contrário corre um risco significativo de hipoglicemia grave.</li> <li>• Frequentemente há disponibilidade limitada de fitas de teste para a monitorização de GS nos locais com poucos recursos. O objetivo é fazer o teste tão frequentemente quanto seja possível, variando a altura das leituras desde o jejum até 2 horas após as refeições, de modo a tentar obter uma amostra representativa do modo como as doses de insulina estão a agir.</li> </ul>

Abreviaturas: DRFC = diabetes relacionada com a fibrose cística; FC = fibrose cística; NPH = protamina neutra Hagedorn

No entanto, existem preocupações teóricas plausíveis com as terapêuticas não-insulínicas. É possível que os secretagogos de insulina possam acelerar a perda das células beta se estas já se encontrarem sob estresse.<sup>171</sup> É pouco provável que os agentes que reduzem a resistência à insulina sejam eficazes na DRFC, visto que a resistência à insulina não constitui a etiologia primária da DRFC, apesar de isto se poder potencialmente alterar se as taxas de obesidade continuarem a aumentar com a HEMT. Além disso, os sensibilizadores de insulina atualmente disponíveis podem ser particularmente inaceitáveis para a população com FC devido aos efeitos secundários gastrointestinais (metformina) e à osteoporose (tiazolidinedionas), para os quais as PcFC já têm um risco aumentado. Há estudos a decorrer (NCT01851694) com agentes miméticos da incretina tais como agonistas do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) ou inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), e estudos pequenos demonstraram que os agonistas do GLP-1 aumentaram a secreção de insulina nas PcFC com intolerância à glicose.<sup>172</sup> No entanto, um EC que estudou o efeito da sitagliptina (um inibidor da DPP-4) sobre a função dos ilhéus em PcFC com insuficiência pancreática, com anomalias na tolerância à glicose, não detetou melhoria na elevação da glicose relacionada com as refeições nem na resposta insulínica.<sup>173</sup>

#### 10.4 Tratamento das PcFC com anomalia da tolerância à glicose

Pequenos estudos não controlados sugerem que os indivíduos com TDG podem beneficiar da terapêutica com insulina.<sup>159,174-176</sup> No entanto, não há dados definitivos acerca dos benefícios da terapêutica com insulina para as PcFC sem um diagnóstico de diabetes. Esta foi identificada como uma questão de investigação com alta prioridade,<sup>5</sup> e estão a ser conduzidos dois grandes estudos nos Estados Unidos e na Austrália (“CF-IDEA Trial”, [clinicaltrials.gov: NCT01100892](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01100892), e “The Impact of Insulin Therapy on Protein Turnover in Pre-Diabetic Cystic Fibrosis Patients”, [clinicaltrials.gov: NCT02496780](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02496780)) para avaliar esta questão.

Houve também pequenos estudos não controlados/reportes de casos que reportaram o efeito do secretagogo de insulina oral tolbutamida em crianças com FC com tolerância à glicose normal<sup>177</sup> que apresentaram uma melhoria da homeostase da glicose, um crescimento linear e massa magra, e a sulfonilureia glipizida<sup>178</sup> apresentou uma melhoria da HbA1C e uma redução da glicose urinária mas sem alterações no IMC.

## 11. QUALIDADE DE VIDA E PERSPETIVAS DAS PESSOAS COM FC

Um diagnóstico de DRFC complica a gestão médica de uma doença já por si complexa, aumentando as necessidades de tratamento, e para os indivíduos com uma melhoria marcada da função pulmonar devido à HEMT pode tornar-se na primeira doença crónica que têm de gerir.

A literatura reporta efeitos inconsistentes da DRFC no questionário de Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QdVRS). Um estudo de Tierney et al. (2008) não encontrou diferenças na QdVRS devido à hipoglicemia na DRFC comparativamente à DM1, apesar de terem sido encontradas taxas de hipoglicemia semelhantes.<sup>179</sup> De

modo semelhante, Similarly Havermans et al.<sup>180</sup> não encontraram associação entre a DRFC e o fardo do tratamento e Dill et al. concluíram que a DRFC não era um fator de previsão significativo para a QdVRS.<sup>181</sup> Pelo contrário, Kwong et al. identificaram uma associação negativa significativa entre diferentes padrões glicémicos e o fardo do tratamento, sendo o agravamento da glicemia associado a um aumento do fardo do tratamento.<sup>182</sup> Adicionalmente, Abbott et al.<sup>183</sup> acompanharam 234 participantes com idades entre os 14 e os 48 anos ao longo de um período de 12 anos e descobriram que um diagnóstico de DRFC era importante para mais de metade dos domínios do questionário de QdVRS. São necessários estudos longitudinais adicionais de larga escala para avaliar mais a fundo o efeito adicional de uma segunda doença crónica sobre a saúde mental destes indivíduos, e o fardo da gestão e a qualidade de vida. Todavia, os prestadores devem reconhecer os potenciais efeitos negativos do diagnóstico sobre o bem-estar geral dos indivíduos com DRFC.

### Referências bibliográficas:

- Ibarra-Gonzalez I, Campos-García FJ, Herrera-Perez LDA, et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. Sep 2018;25(3):119-125. doi:10.1177/0969141317722808
- Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):311-6. doi:10.2337/dc09-1215
- 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*. Sep 2000;162(3 Pt 1):891-5. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9904075
- Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 15 2015;191(2):194-200. doi:10.1164/rccm.201403-0576OC
- Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. 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*. Dec 2010;33(12):2697-708. doi:33/12/2697 [pii]10.2337/dc10-1768
- Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. Sep 9 1995;311(7006):655-9.
- Chan CL, Hope E, Thurston J, et al. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring-Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. Jul 2018;41(7):1406-1413. doi:10.2337/dc17-2419
- Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. May 1991;118(5):715-23. doi:10.1016/s0022-3476(05)80032-0
- Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Nov 2015;14(6):792-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.02.009
- Moreau F, Weiller MA, Rosner V, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res*. Jul 2008;40(7):502-6. doi:10.1055/s-2008-1062723
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. Jul 2004;21(7):691-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01219.x
- O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. Jun 2009;32(6):1020-2. doi:dc08-1925 [pii]10.2337/dc08-1925
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545. doi:10.1371/journal.pone.0081545
- Frohner BI, Ode KL, Moran A, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Dec 2010;33(12):2660-4. doi:10.2337/dc10-0613
- Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. May 2007;30(5):1056-61. doi:10.2337/dc06-1576
- Piona C, Volpi S, Zusi C, et al. Glucose Tolerance Stages in Cystic Fibrosis Are Identified by a Unique Pattern of Defects of Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 25 2021;106(4):e1793-e1802. doi:10.1210/clinem/dgaa932
- Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. High variability in oral glucose tolerance among 1,128 patients with cystic fibrosis: a multicenter screening study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112578. doi:10.1371/journal.pone.0112578
- Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. Apr 2010;156(4):613-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.019
- Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. Aug 2005;106(2):367-75. doi:10.1097/01.AOG.0000172421.04007.74
- Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):321-327. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.009
- Foundation CF. 2020 Annual Data Report - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021;
- 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*. Sep 2009;32(9):1626-31. doi:10.2337/dc09-0586
- Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. Mar 1984;15(3):278-84. doi:10.1016/s0046-8177(84)80191-4
- Lohr M, Goertchem P, Nizze H, et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414:179-185.
- Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 1996;81(3):1267-72. doi:10.1210/jcem.81.3.8772610
- Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq JP, Powers AC, Aguilar-Bryan L. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. Dec 8 2017;7(1):17231. doi:10.1038/s41598-017-17404-z
- Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. Apr 19 2018;3(8) doi:10.1172/jci.insight.98240
- Hull RL, Gibson RL, McNamara S, et al. Islet Interleukin-1beta Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to beta-Cell Failure. *Diabetes Care*. Apr 2018;41(4):823-830. doi:10.2337/dc17-1387
- Gottlieb PA, Yu L, Babu S, et al. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care*. Aug 2012;35(8):e57. doi:10.2337/dc11-2327
- Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Apr 2008;152(4):540-5, 545 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025
- Holl RW, Wolf A, Thon A, et al. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Aug 1997;25(2):188-93. doi:10.1097/00005176-199708000-00010
- Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. Feb 1993;82(2):150-4. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12628.x
- De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *European journal of pediatrics*. Apr 1991;150(6):403-6. doi:10.1007/bf02093718
- Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. Jul 2011;165(1):69-76. doi:10.1530/EJE-10-1003
- Hamdi I, Payne SJ, Barton DE, et al. Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes mellitus. *Clinical genetics*. Apr 1993;43(4):186-9. doi:10.1111/j.1399-0004.1993.tb04445.x
- Yi Y, Norris AW, Wang K, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2016;194(8):974-980. doi:10.1164/rccm.201512-2518OC
- Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, et al. Reduced beta-Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. Jan 2017;66(1):134-144. doi:10.2337/db16-0394
- Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 1994;41(2):217-23.
- Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. Aug 1994;43(8):1020-6. doi:10.2337/diab.43.8.1020
- Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes*. May 1999;48(5):1082-7. doi:10.2337/diabetes.48.5.1082
- Cucinotta D, De Luca F, Gigante A, et al. No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. Mar 1994;130(3):253-8. doi:10.1530/eje.0.1300253
- Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion

- capacity. *J Cyst Fibros*. Jul 2019;18(4):551-556. doi:10.1016/j.jcf.2019.01.009
43. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Dec 2021;26:100276. doi:10.1016/j.jcte.2021.100276
  44. Lam AN, Aksit MA, Vecchio-Pagan B, et al. Increased expression of anion transporter SLC26A9 delays diabetes onset in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. Jan 2 2020;130(1):272-286. doi:10.1172/JCI129833
  45. Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. Oct 11 2016;24(4):593-607. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.020
  46. Baron M, Veres A, Wolock SL, et al. A Single-Cell Transcriptomic Map of the Human and Mouse Pancreas Reveals Inter- and Intra-cell Population Structure. *Cell Syst*. Oct 26 2016;3(4):346-360 e4. doi:10.1016/j.cels.2016.08.011
  47. Sun X, Yi Y, Xie W, et al. CFTR Influences Beta Cell Function and Insulin Secretion Through Non-Cell Autonomous Exocrine-Derived Factors. *Endocrinology*. Oct 1 2017;158(10):3325-3338. doi:10.1210/en.2017-00187
  48. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, Flodstrom-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. May 28 2014;12:87. doi:10.1186/1741-7015-12-87
  49. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Sep 13 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
  50. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, et al. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 1 2019;199(3):342-351. doi:10.1164/rccm.201806-10180C
  51. Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):68-79. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.015
  52. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Sep 2020;19(5):712-716. doi:10.1016/j.jcf.2020.03.002
  53. Moheet A, Beisang D, Zhang L, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy fails to increase insulin secretion in F508del/F508del CF patients. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):333-338. doi:10.1016/j.jcf.2020.09.001
  54. Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):205-212. doi:10.1016/j.jcf.2021.02.003
  55. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. Sep 2009;52(9):1858-65. doi:10.1007/s00125-009-1436-2
  56. Aksit MA, Pace RG, Vecchio-Pagan B, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Have Extensive Overlap With Type 2 Diabetes and Related Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1 2020;105(5):doi:10.1210/clinem/dgz102
  57. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*. Oct 2013;62(10):3627-35. doi:10.2337/db13-0510
  58. Derbel S, Doumague C, Hubert D, et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Jan 2006;5(1):47-51. doi:10.1016/j.jcf.2005.09.011
  59. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. Jun 2001;50(6):1336-43. doi:10.2337/diabetes.50.6.1336
  60. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. Aug 2001;90(8):860-7.
  61. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. Nov 2011;17(6):467-72. doi:10.1097/MCP.0b013e32834b8bdb
  62. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study. *Intern Med J*. Jun 2009;39(6):384-8. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01786.x
  63. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med*. Aug 2012;29(8):e159-62. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x
  64. Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant*. Dec 2005;19(6):773-8. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00420.x
  65. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. May 2005;146(5):681-7. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.039
  66. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Mar 1988;112(3):373-7. doi:10.1016/s0022-3476(88)80315-9
  67. Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res*. Aug 27 2001;6(8):345-50.
  68. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Sep 2005;28(9):2141-4. doi:10.2337/diacare.28.9.2141
  69. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. Jul 2005;28(7):1581-7. doi:10.2337/diacare.28.7.1581
  70. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, McCoy KS, O'Dorisio TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. Oct 1996;64(4):608-14. doi:10.1093/ajcn/64.4.608
  71. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics*. Mar 1998;101(3 Pt 1):433-7. doi:10.1542/peds.101.3.433
  72. Moran A, Basu R, Milla C, Jensen MD. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult cystic fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. Nov 2004;53(11):1467-72. doi:10.1016/j.metabol.2004.06.015
  73. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Apr 2007;6(2):101-9. doi:10.1016/j.jcf.2006.03.009
  74. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros*. Sep 2008;7(5):373-84. doi:10.1016/j.jcf.2008.01.004
  75. Suratwala D, Chan JS, Kelly A, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax*. Jul 2011;66(7):574-8. doi:10.1136/thx.2010.142141
  76. Hunt WR, Zughair SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Jan 1 2014;306(1):L43-9. doi:10.1152/ajplung.00224.2013
  77. Bengtson CD, He J, Kim MD, Salathe MA. Cystic Fibrosis-related Diabetes Is Associated with Worse Lung Function Trajectory despite Ivacaftor Use. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2021;204(11):1343-1345. doi:10.1164/rccm.202104-1060LE
  78. Andersen HU, Lanng S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. Dec 2006;29(12):2660-3. doi:10.2337/dc06-0654
  79. Roberts R, Speight L, Lee J, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales -- a real eye opener. *J Cyst Fibros*. Mar 2015;14(2):282-4. doi:10.1016/j.jcf.2014.07.014
  80. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2011;184(10):1147-52. doi:10.1164/rccm.201105-0932OC
  81. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med*. May 8 2006;6:9. doi:10.1186/1471-2466-6-9
  82. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*. Oct 2000;118(4):1063-8. doi:10.1378/chest.118.4.1063
  83. Perrin FM, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med*. Jul 2010;103 Suppl 1:S44-8. doi:10.1258/jrsm.2010.s11010
  84. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):139-145. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.004
  85. Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, et al. Overweight and obesity in adults

- with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros*. May 27 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.05.002
86. Logue C, Smith C, Nath N, Beynon J, Tofeek K, Brennan AL. Prevalence of hypertension in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2020;19:540.
  87. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Elastic aortic properties in cystic fibrosis adults without cardiovascular risk factors: A case-control study. *Echocardiography*. Jun 2019;36(6):1118-1122. doi:10.1111/echo.14375
  88. Hull JH, Ansley L, Bolton CE, et al. The effect of exercise on large artery haemodynamics in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2011;10(2):121-7. doi:10.1016/j.jcf.2010.12.001
  89. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. Jun 2002;75(6):1005-11. doi:10.1093/ajcn/75.6.1005
  90. Georgiopolou VV, Denker A, Bishop KL, et al. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology*. Jul 2010;15(5):823-9. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01771.x
  91. Ishimo MC, Belson L, Ziai S, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. May 2013;12(3):271-6. doi:10.1016/j.jcf.2012.08.012
  92. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. Feb 2011;30(2):188-93. doi:10.1016/j.healun.2010.08.024
  93. Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia*. Jun 2021;64(6):1332-1341. doi:10.1007/s00125-021-05423-5
  94. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2022;21(2):265-271. doi:10.1016/j.jcf.2021.11.012
  95. Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, Landvik S, McNamara J. The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: A CF patient registry study. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):316-320. doi:10.1016/j.jcf.2019.07.010
  96. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros*. Nov 2018;17(6):783-790. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
  97. Elidottir H, Diemer S, Eklund E, Hansen CR. Abnormal glucose tolerance and lung function in children with cystic fibrosis. Comparing oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring. *J Cyst Fibros*. Sep 2021;20(5):779-784. doi:10.1016/j.jcf.2021.01.002
  98. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis—do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros*. Mar 2004;3(1):1-7. doi:10.1016/j.jcf.2003.12.002
  99. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol*. Dec 2009;44(12):1223-5. doi:10.1002/ppul.21127
  100. Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Masters IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Mar 2002;56(3):383-9. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01484.x
  101. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol*. Jan 2015;50(1):35-41. doi:10.1002/ppul.23033
  102. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. Nov 7 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
  103. Armaghanian N, Hetherington J, Parameswaran V, et al. Hypoglycemia in cystic fibrosis during an extended oral glucose tolerance test. *Pediatr Pulmonol*. Dec 2020;55(12):3391-3399. doi:10.1002/ppul.25081
  104. Kilberg MJ, Harris C, Sheikh S, et al. Hypoglycemia and Islet Dysfunction Following Oral Glucose Tolerance Testing in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 1 2020;105(10):3179-89. doi:10.1210/clinem/dgaa448
  105. Aitken ML, Szkudlinska MA, Boyko EJ, Ng D, Utzschneider KM, Kahn SE. Impaired counterregulatory responses to hypoglycaemia following oral glucose in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia*. May 2020;63(5):1055-1065. doi:10.1007/s00125-020-05096-6
  106. Armaghanian N, Markovic TP, Brand-Miller JC, Bye PTP, Moriarty CP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis: An analysis of a single centre adult cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros*. Jul 2018;17(4):542-547. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.015
  107. Gaines H, Jones KR, Lim J, Medhi NF, Chen S, Scofield RH. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. Jun 2021;35(6):107845. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107845
  108. Radike K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2011;34(4):e43. doi:10.2337/dc10-2286
  109. Mannik LA, Chang KA, Annoh PQK, et al. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adults with cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. Jul 2018;17(4):536-541. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.009
  110. Lannig 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 Paediatr*. Jan 1994;83(1):72-7.
  111. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care*. Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
  112. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration*. 2008;76(2):181-6. doi:10.1159/000110206
  113. Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr*. Aug 1994;83(8):849-53.
  114. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
  115. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros*. Jan 2014;13(1):80-5. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.001
  116. Reynaud Q, Rabilloud M, Roche S, et al. Glucose trajectories in cystic fibrosis and their association with pulmonary function. *J Cyst Fibros*. May 2018;17(3):400-406. doi:10.1016/j.jcf.2017.09.010
  117. Nguyen CQT, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: Trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Jan 4 2021;31(1):277-285. doi:10.1016/j.numecd.2020.07.044
  118. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. Nov 2010;11(7):487-92. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x
  119. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, et al. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care*. Nov 2012;35(11):e78. doi:10.2337/dc12-0459
  120. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:673539. doi:10.3389/fendo.2021.673539
  121. Chan CL, Pyle L, Vigers T, Zeitler PS, Nadeau KJ. Full The Relationship between Continuous Glucose Monitoring and OGTT in Youth and Young Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 19 2021;doi:10.1210/clinem/dgab692
  122. Nyirjesy SC, Sheikh S, Hadjiliadis D, et al. beta-Cell secretory defects are present in pancreatic insufficient cystic fibrosis with 1-hour oral glucose tolerance test glucose  $\geq$ 155 mg/dL. *Pediatr Diabetes*. Nov 2018;19(7):1173-1182. doi:10.1111/pedi.12700
  123. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr Pulmonol*. Oct 2015;50(10):963-9. doi:10.1002/ppul.23237
  124. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Feb 2011;34(2):292-5. doi:10.2337/dc10-1604
  125. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in

- cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):221-6. doi:dc09-1492 [pii]10.2337/dc09-1492
126. Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. *Acta Diabetol*. Jun 2016;53(3):359-66. doi:10.1007/s00592-015-0791-3
  127. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):305-309. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.005
  128. Potter KJ, Reynaud Q, Boudreau V, et al. Combined Indeterminate and Impaired Glucose Tolerance Is a Novel Group at High Risk of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 27 2021;106(10):e3901-e3910. doi:10.1210/clinem/dgab384
  129. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, et al. Delayed glucose peak and elevated 1-hour glucose on the oral glucose tolerance test identify youth with cystic fibrosis with lower oral disposition index. *J Cyst Fibros*. Sep 11 2020;2111. doi:10.1016/j.jcf.2020.08.020
  130. Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. Sep 2021;20(5):803-809. doi:10.1016/j.jcf.2020.11.022
  131. Boudreau V, Reynaud Q, Denis A, et al. Impact of 1h oral glucose tolerance test on the clinical status of adult cystic fibrosis patients over a 4-year period. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246897. doi:10.1371/journal.pone.0246897
  132. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. *Can J Diabetes*. Feb 2019;43(1):13-18. doi:10.1016/j.jcjd.2018.04.008
  133. Coriati A, Elisha B, Virassamynaik S, et al. Diagnosis of cystic fibrosis-related glucose abnormalities: Can we shorten the standard oral glucose tolerance test? *Appl Physiol Nutr Metab*. Dec 2013;38(12):1254-9. doi:10.1139/apnm-2013-0022
  134. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. Apr 2019;43(3):161-162. doi:10.1016/j.jcjd.2018.11.005
  135. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax*. Jan 1999;54(1):40-3. doi:10.1136/thx.54.1.40
  136. Sheikh S, Localio AR, Kelly A, Rubenstein RC. Abnormal glucose tolerance and the 50-gram glucose challenge test in Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.01.003
  137. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Nadeau KJ, Zeitler PS, Chan CL. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes*. Dec 2019;20(8):1080-1086. doi:10.1111/pedi.12914
  138. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. Mar 2016;15(2):258-60. doi:10.1016/j.jcf.2016.02.005
  139. Darukhanavala A, Van Dessel F, Ho J, Hansen M, Kremer T, Alfego D. Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250036. doi:10.1371/journal.pone.0250036
  140. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Jan 2000;23(1):126.
  141. Wagener JS, McNeill GC, Taussig LM, Corrigan JJ, Lemen R. Ferrokinetic and hematologic studies in cystic fibrosis patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. Summer 1983;5(2):153-60.
  142. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 29 2021;doi:10.1210/clinem/dgab857
  143. Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, et al. Glycated Hemoglobin as a First-line Screening Test for Cystic Fibrosis-Related Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Children With Cystic Fibrosis: A Validation Study. *Can J Diabetes*. Dec 2021;45(8):768-774. doi:10.1016/j.jcjd.2021.03.005
  144. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. Mar 2016;15(2):251-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.013
  145. Kinnaird KE, Sauerwein TJ. Lack of correlation between 1,5-anhydroglucitol assay and oral glucose tolerance test in patients with cystic fibrosis. *Endocr Pract*. Mar-Apr 2010;16(2):167-70. doi:10.4158/EP09149.OR
  146. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros*. Mar 23 2018;doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
  147. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. Feb 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.02.009
  148. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Jul 2014;13(4):478-84. doi:10.1016/j.jcf.2013.11.005
  149. Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE, et al. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Nov 2019;18(6):869-873. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.010
  150. Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol*. Dec 2012;120(6):1394-9. doi:http://10.1097/AOG.0b013e31826d7eca10.1097/aog.0b013e31826d7eca
  151. Oxman R, Roe AH, Jagdeesh U, Putman MS. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Mar 2022;27:100289. doi:10.1016/j.jcte.2021.100289
  152. Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, Blackman SM, Kelly A. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Oct 2019;18 Suppl 2:S111-S119. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.019
  153. Freeman AJ, Sellers ZM, Mazariegos G, et al. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. *Liver Transpl*. Apr 2019;25(4):640-657. doi:10.1002/lt.25421
  154. Hasan S, Soltman S, Wood C, Blackman SM. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. Mar 2022;27:100287. doi:10.1016/j.jcte.2021.100287
  155. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Mar 2020;8(3):226-238. doi:10.1016/S2213-8587(19)30412-7
  156. Konrad K, Kapellen T, Lillenthal E, et al. Does beta-Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care*. Aug 2016;39(8):1338-44. doi:10.2337/dc16-0020
  157. Skolnik K, Levy RD, Wilcox PG, Quon BS. Coronary artery disease in cystic fibrosis: An emerging concern? *J Cyst Fibros*. Nov 2016;15(6):e70-e71. doi:10.1016/j.jcf.2016.09.010
  158. Foundation CF. 2020 Annual Data Report 2021. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*
  159. Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(7-8):449-54. doi:10.1515/jpem.2011.050
  160. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
  161. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes*. Jun 2013;14(4):295-8. doi:10.1111/pedi.12014
  162. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. May 2009;8(3):174-8. doi:10.1016/j.jcf.2008.12.001
  163. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2022;21(2):258-263. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
  164. Sherwood JS, Jafri RZ, Balliro CA, et al. Automated glycemic control with the bionic pancreas in cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):159-161. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.002
  165. Grover P, Thomas W, Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic

- fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2008;7(2):134-6. doi:10.1016/j.jcf.2007.07.004
166. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews.* Apr 18 2016;4:Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub4
  167. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2018;6(2):114-121. doi:10.1016/s2213-8587(17)30400-x
  168. Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews.* Oct 19 2020;10(10):Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub5
  169. Moran A. Cystic-fibrosis-related diabetes: time for oral drugs? *Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2018;6(2):85-87. doi:10.1016/s2213-8587(17)30407-2
  170. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
  171. Aston-Mourney K, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia.* Apr 2008;51(4):540-5. doi:10.1007/s00125-008-0930-2
  172. Nyirjesy SC, Peleckis AJ, Eiel JN, et al. Effects of GLP-1 and GIP on Islet Function in Glucose Intolerant, Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis. *Diabetes.* Jul 7 2022;doi:10.2337/db22-0399
  173. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 18 2021;106(9):2617-2634. doi:10.1210/clinem/dgab365
  174. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest.* Mar 2006;29(3):RC1-4. doi:10.1007/bf03345538
  175. Hameed S, Morton JR, Field PI, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Archives of disease in childhood.* May 2012;97(5):464-7. doi:10.1136/adc.2010.204636
  176. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatric Diabetes.* May 2009;10(3):162-167. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x
  177. Zipf WB, Kien CL, Horswill CA, McCoy KS, O'Dorisio T, Pinyerd BL. Effects of tolbutamide on growth and body composition of nondiabetic children with cystic fibrosis. *Pediatric research.* Oct 1991;30(4):309-14. doi:10.1203/00006450-199110000-00004
  178. Culler FL, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Meacham LR. Glipizide treatment of patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* Apr 1994;18(3):375-8. doi:10.1097/00005176-199404000-00021
  179. Tierney S, Webb K, Jones A, et al. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia. *Chronic Illn.* Dec 2008;4(4):278-88. doi:10.1177/1742395308094240
  180. Havermans T, Vreys M, Proesmans M, De Boeck C. Assessment of agreement between parents and children on health-related quality of life in children with cystic fibrosis. *Child Care Health Dev.* Jan 2006;32(1):1-7. doi:10.1111/j.1365-2214.2006.00564.x
  181. Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM, Sawicki GS. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest.* Sep 2013;144(3):981-989. doi:10.1378/chest.12-1404
  182. Kwong E, Desai S, Chong L, et al. The impact of cystic fibrosis-related diabetes on health-related quality of life. *J Cyst Fibros.* Sep 2019;18(5):734-736. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.007
  183. Abbott J, Morton AM, Hurlley MA, Conway SP. Longitudinal impact of demographic and clinical variables on health-related quality of life in cystic fibrosis. *BMJ Open.* May 19 2015;5(5):e007418. doi:10.1136/bmjopen-2014-007418

## 12. SUPLEMENTO

### 12.1 Experiência pessoal dos jovens com DRFC

A literatura que avalia especificamente os questionários de QdVRS em crianças e jovens com DRFC é bastante limitada. Incluindo as experiências vividas por pessoas com DRFC fornece aos profissionais de saúde ideias acerca da complexidade, desafios e soluções para os mesmos, que o facto de terem DRFC trouxe às PcFC. Estas histórias são apresentadas numa perspectiva de autogestão que, sempre que possível, teve em consideração a educação e a experiência de vida de cada pessoa, para podermos compreender o porquê de terem escolhido gerir a sua DRFC do modo que o fazem e de como ter esta comorbilidade extra impacta a qualidade das suas vidas diárias. Agradecemos a generosidade destes indivíduos em partilharem as suas histórias connosco.

### 12.2 Sujeito 1 (EUA)

O sujeito 1 é uma adolescente com DRFC que faz a sua gestão através de uma bomba de insulina com sensor de circuito parcialmente fechado. Ela partilha: “[A DRFC] tem sido uma luta e continua a ser. Habitua-te a isto e aprendes a viver com ela.” No que diz respeito à bomba e ao sensor, ela reporta que tem tornado a sua vida muito mais fácil, “sem picadas nem nada, e podendo ver constantemente os níveis de açúcar”. Ela também gostava de partilhar com outras PcFC que podem ou não ter ainda diabetes, que “vai ser difícil, e não te vai apetecer tomar conta daquilo, mas se o fizeres, vais sentir-te melhor”.

### 12.3 Sujeito 2 (Austrália)

O sujeito 2 é uma adolescente, a Bella, que vive numa quinta no Sul da Austrália. Aos 9 anos de idade, foi-lhe diagnosticada DRFC durante uma hospitalização planeada para otimizar o tratamento da FC na sequência de um declínio gradual da sua função pulmonar e do peso. Nessa altura, ela estava abaixo da idade recomendada para o rastreio de rotina da DRFC. Durante a hospitalização, disseram-lhe que era provável que ela tivesse DRFC e foi-lhe pedido que bebesse “uma bebida horrível que sabia a limonada sem gás, mas má” (líquido do TOTG). Nas suas palavras, disseram-lhe então que ela tinha “diabetes” e, para ela, foi como se “a vida dela mudasse para sempre”. A DRFC assustou-a, enquanto com a FC isso nunca tinha acontecido. Aos 14 anos, diz ela: “Tenho cuidado com o que como e penso se a comida terá hidratos de carbono.” (A Bella não foi ensinada a fazer a contagem formal dos hidratos de carbono.) “Levo quatro injeções de insulina por dia, desde quando me lembro” e “uso o meu novo monitor contínuo de GS para verificar os meus níveis de açúcar” e que a utilização desta nova tecnologia “é ótima porque está agarrada ao meu braço e posso ver as leituras no meu celular”. Ela continua, dizendo que não gostava quando tinha de fazer as picadas no dedo para testar os níveis de açúcar e ficou muito contente quando o educador da diabetes e o endocrinologista lhe sugeriram a nova tecnologia.