

Anna Duda-Sobczak, Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Cukrzyca związana z mukowiscydozą

Cystic fibrosis related diabetes

STRESZCZENIE

Wydłużającemu się okresowi przeżycia osób z mukowiscydozą towarzyszy coraz częstsze stwierdzanie cukrzycy w tej grupie pacjentów. W związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz ich niekorzystnym wpływem na przebieg mukowiscydozy, kontrola glikemii jest jednym z podstawowych elementów opieki nad chorymi z mukowiscydozą. Insulinoterapia stanowi podstawę leczenia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u osób z mukowiscydozą.

(Diabet. Prakt. 2008; 9: 140–144)

Słowa kluczowe: mukowiscydoza, cukrzyca, cukrzyca związana z mukowiscydozą

ABSTRACT

As the life expectancy in patients with cystic fibrosis increases, diabetes becomes a significant complication. Impaired glucose metabolism has an adverse effect upon the course of cystic fibrosis, therefore glycemic control remains one of the main elements of care. Insulin administration is the treatment of choice for cystic fibrosis related diabetes.

(Diabet. Prakt. 2008; 9: 140–144)

Key words: cystic fibrosis, diabetes, cystic fibrosis related diabetes

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM
ul. Mickiewicza 2, 60–834 Poznań

tel./faks: (061) 847 45 79

e-mail: zozula@box43.pl

Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 3, 140–144

Copyright © 2008 Via Medica

Nadesłano: 5.09.2008

Przyjęto do druku: 23.09.2008

Etiopatogeneza zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na mukowiscydozę

Mukowiscydoza (CF, *cystic fibrosis*) jest chorobą dziedziczną autosomalnie recesywnie, najczęstszym wrodzonym schorzeniem monogenowym wśród osób rasy białej. Wiąże się z mutacją genu kodującego kanał chlorkowy zależny od cAMP (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), znajdującego się na chromosomie 7. (7q31.2). Cukrzyca rozwija się w konsekwencji dysfunkcji wewnętrzwydzielniczej trzustki.

Wraz z wydłużającym się okresem średniego przeżycia chorych na mukowiscydozę, cukrzyca stała się w tej grupie jednym z lepiej poznanych i częściej stwierdzanych powikłań. Występuje u około 10–15% chorych na CF. Średnia wieku chorych w momencie wykrycia cukrzycy wynosi 18–21 lat [1, 2]. U dziewcząt cukrzyca związana z mukowiscydozą (CFRD, *cystic fibrosis related diabetes*) rozwija się w młodszym wieku i jest to prawdopodobnie związane z wcześniejszym początkiem dojrzewania płciowego oraz wzrostem oporności tkanek obwodowych na insulinę w tym okresie [1]. Cukrzycę stwierdza się u 5% dzieci chorych na CF w wieku 10–14 lat, u około 13% młodzieży w wieku 15–19 lat [2] i 50% chorych po 30. roku życia [3]. Szacuje się, że u około 70–90% chorych na CF w wieku powyżej 40 lat zostanie rozpoznana cukrzyca.

Przyczynami zaburzeń metabolizmu glukozy w CFRD są niedobór insuliny oraz zmienna w czasie oporność tkanek obwodowych na działanie insuliny. Dysfunkcja komórek beta i insulinooporność są ściśle związane z ogólnoustrojową reakcją zapalną [4–8]. Patogeneza CFRD nadal nie jest do końca poznana. Charakteryzuje ją wiele cech wspólnych zarówno z cukrzycą typu 1, jak i 2, a jednocześnie wiele różnic w porównaniu z wymienionymi typami

cukrzycy. Cechą charakterystyczną jest zróżnicowany obraz kliniczny CFRD wynikający z dynamicznie zmieniającego się metabolizmu glukozy w przebiegu CF. Zależy on od nawracających infekcji układu oddechowego, zwiększonego zapotrzebowania energetycznego, niedożywienia, niedoboru glukozy i nieprawidłowego funkcjonowania układu pokarmowego.

Cukrzyca związana z CF pozostaje w ścisłej zależności z rodzajem mutacji, której następstwem jest defekt budowy kanału chlorkowego (CFTR). Najczęściej pojawia się u osób z mutacjami z grup I–III, w których dochodzi do ciężkiego upośledzenia czynności wewnątrzwydzielniczej trzustki. Ocenia się, że cukrzyca rozwinie się u około 20% chorych z mutacjami klasy I–III, natomiast jedynie u około 1,5% pacjentów z mutacjami klasy IV i V [2].

Niedobór lub upośledzone funkcjonowanie kanałów chlorkowych prowadzi do powstawania w trzustce gęstej, lepkiej wydzieliny zatykającej przewody trzustkowe i w konsekwencji powodującej uszkodzenia struktury trzustki. Postępujące zwłóknienie oraz nacieki tłuszczowe są przyczyną destrukcji wysp trzustkowych oraz zaburzeń czynności wewnątrzwydzielniczej. Nie zaobserwowano dotąd prostej zależności między stopniem uszkodzenia trzustki (liczbą utraconych komórek beta) a rozwojem cukrzycy. W badaniach autopsyjnych nie udało się wykazać zwiększonej utraty komórek beta u osób z CFRD, w porównaniu z pacjentami z CF bez cukrzycy. Charakterystyczny dla cukrzycy typu 2 amyloid IAPP (*islet amyloid polypeptide*) jest obecny u około 69% pacjentów z CFRD. U pacjentów z mukowiscydozą bez CFRD nie wykazuje się obecności tego polipeptydu [9]. Dotychczas nie ustalono, czy obecność IAPP powoduje uszkodzenie komórek beta, czy też jest on jedynie markerem choroby. Przeciwciała przeciw cytoplazmie komórek wyspowych (ICCA, *islet cell cytoplasmic antibodies*), obecne w 60–80% przypadków nowo rozpoznanej cukrzycy typu 1, występują również u pacjentów z CFRD, lecz nie ma ścisłej zależności między ich występowaniem a początkiem choroby [5, 10]. Przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD, *glutaminian acid decarboxylase*) oraz przeciw komórkom wyspowym (IA2) wykrywa się również u pacjentów z CF (z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej lub bez nich); ich obecność może sugerować udział czynników immunologicznych wywołujących patologię wydzielniczą trzustki [11]. Związek między wystąpieniem CFRD a zmieniającym się stężeniem przeciwciał przeciw trzustkowemu hsp60 świadczy o tym, że CFRD może nie tylko

wynikać z mechanicznego uszkodzenia struktury trzustki, lecz również wiązać się z nieokreśloną hiperimmunizacją bakteryjną [12].

U osób z CF dochodzi do zmniejszenia masy komórek beta, zarówno w grupie z nietolerancją glukozy, jak i bez niej. U chorych bez zdiagnozowanej cukrzycy, ale z niewydolnością trzustki, stężenia insuliny na czczo oraz proinsuliny są prawidłowe lub obniżone, a stężenie peptydu-C jest obniżone [5, 13]. W doustnym teście obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) u osób z CF w porównaniu z grupą kontrolną obserwuje się opóźnienie i spłaszczenie szczytu wydzielania insuliny [7].

Wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny może być prawidłowa lub obniżona [6, 14–16]. Cechuje się ona zmiennością, w zależności od stanu klinicznego pacjenta i zastosowanej metody oceny insulinowrażliwości. Na rozwój oporności tkanek obwodowych na działanie insuliny istotny wpływ mają dodatkowe czynniki, takie jak: terapia glikokortykosteroidami, zaostrzenia infekcji układu oddechowego, zaburzenia wątroby, ciąża, zwiększone stężenie hormonów kontrregulujących i cytokin prozapalnych [17]. Zmniejszona insulinowrażliwość współistnieje z podwyższonym stężeniem czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*). U pacjentów z prawidłowymi stężeniami glukozy w profilu dobowym obserwuje się znacząco niższe stężenia TNF- α w porównaniu z osobami z nieprawidłową tolerancją glukozy. Istnieją badania wykazujące poprawę insulinowrażliwości po dożylnym podaniu przeciwciał przeciw TNF- α [18]. Insulinooporność może być także wynikiem nieprawidłowej translokacji białkowego receptora GLUT-4 z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do powierzchni komórki. Receptor ten jest niezbędny dla prawidłowego dokomórkowego transportu glukozy. Zaburzona wewnątrzkomórkowa translokacja receptora GLUT-4 ściśle zależy od mutacji genu CFTR, związanego z transportem błonowym. Jedną z funkcji produktu genu CFTR jest bowiem wpływ na fuzję i egzocytotę endosomów [19]. Insulinooporności nie przypisuje się jednak zasadniczego znaczenia w rozwoju CFRD [3]. Postępujące upośledzenie czynności zewnątrzwydzielniczej trzustki prowadzi do dysfunkcji aparatu wyspowego, której wynikiem jest między innymi niedobór insuliny. Ten proces jest prawdopodobnie przyczyną rozwoju CFRD. Zarówno niedobór insuliny, jak i insulinooporność prowadzą bowiem do pogorszenia tolerancji glukozy z następową hiperglikemią. Z kolei stan ten negatywnie wpływa na funkcjonowanie komórek beta, powodując

ich szybsze wyczerpanie (zjawisko glukotoksyczności) [20].

Cukrzyca związana z CF stanowi pod względem klinicznym odrębny rodzaj choroby. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej mają podstępny początek, często przebiegając bez niepokojących objawów. W początkowej fazie choroby może występować utrata masy ciała oraz reaktywna hipoglikemia. Wystąpienie CFRD sprzyja dysfunkcji układu oddechowego, przyczynia się do zaburzeń wzrostu i pogłębia niedobory energetyczne organizmu. Gwałtowne pogarszanie się czynności układu oddechowego stwierdza się znamienne częściej u osób z dużym upośledzeniem wydzielania insuliny i klinicznymi wykładnikami cukrzycy [21]. Należy podkreślić, że zaburzenia czynności układu oddechowego mogą stanowić jeden z objawów prognozujących wystąpienie cukrzycy [22]. Niedobór insuliny, anabolicznego hormonu wpływającego na przemianę białkowe, warunkuje upośledzenie czynności skurczowej mięśni szkieletowych, między innymi oddechowych, pogarszając wydolność oddechową. Sprzyja to pojawianiu się ciężkich, nawracających infekcji. U dzieci niedobór insuliny powoduje między innymi zahamowanie tempa wzrostu [23]. Wydłużający się czas przeżycia chorych z CFRD wiąże się jednocześnie z pojawianiem się u tych pacjentów przewlekłych mikroangiopatycznych powikłań cukrzycy, dotychczas rzadko obserwowanych. Częstość występowania poszczególnych powikłań wynosi: dla retinopatii: 5–16% przypadków CFRD, dla nefropatii: 3–16% (nasilają ją terapia nefrotoksycznymi antybiotykami i lekami przeciwzapalnymi oraz niedobory witamin), dla neuropatii: 5–21% [24]. Praktycznie nie obserwuje się powikłań o charakterze makroangiopatii. Być może wiąże się to z nadal krótkim okresem przeżycia chorych, a także z rzadko obserwowaną u nich dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym i otyłością [25].

Należy zaznaczyć, że wystąpienie CFRD znacznie pogarsza rokowanie i niekorzystnie wpływa na okres przeżycia. Dzieje się tak, jeśli nie podejmie się działań zmierzających do normalizacji wartości glikemii.

Diagnostyka zaburzeń gospodarki węglowodanowej u chorych na mukowiscydozę

U osób niechorujących na CF cukrzycę rozpoznaje się na podstawie podwyższonego stężenia glukozy w osoczu krwi żyłnej (na czczo lub przygodnego) lub nieprawidłowego wyniku OGTT [26]. Metody te nie znajdują jednak zastosowania w diagnostyce CFRD. U pacjentów z CF może bowiem występować przejściowy wzrost wartości glikemii (przygodnej

lub na czczo), przy jednocześnie prawidłowym wyniku OGTT. I odwrotnie, nieprawidłowy wynik OGTT nie musi wcale korelować z niewłaściwym stężeniem glukozy we krwi. Oznacza to, że pomiary glikemii w osoczu na czczo oraz przygodnej mają ograniczoną swoistość oraz czułość w diagnostyce CFRD. Jedynie u 16% osób z CFRD wartości glikemii pozwalają rozpoznać cukrzycę. U pozostałych nie obserwuje się hiperglikemii na czczo [1, 27]. Tolerancja glukozy oraz insulinooporność często zmieniają się w czasie u tego samego pacjenta chorującego na CF, w zależności od stanu odżywienia, zaburzeń wątroby i przejściowych infekcji. Uważa się, że OGTT w połączeniu z ciągłym monitorowaniem glikemii jest obecnie najczulszą i najbardziej swoistą spośród dostępnych metod przesiewowych w diagnostyce CFRD [1, 28, 29]. Pacjenci z CF powinni być przynajmniej raz w roku poddani badaniom przesiewowym w kierunku CFRD [30]. Częstsze badania wykonuje się w uzasadnionych przypadkach (objawy hiperglikemii: polidypsja, poliuria, utrata masy ciała, objawy hipoglikemii, niewyjaśnione pogorszenie funkcji układu oddechowego, zahamowanie wzrostu, podczas infekcji, stosowania glikokortykosteroidów, przed rozległymi zabiegami chirurgicznymi, w czasie ciąży).

Metoda referencyjna w wykrywaniu cukrzycy (również CFRD), czyli OGTT, pozwala stwierdzić: prawidłową tolerancję glukozy, nieprawidłową tolerancję glukozy, CFRD z prawidłową glikemią na czczo, CFRD z hiperglikemią na czczo. Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) jest częstym rozpoznaniem w OGTT i stwarza ryzyko rozwoju cukrzycy w przyszłości. U 58% osób z CF i IGT dochodzi jednak do normalizacji tolerancji glukozy [1]. U pacjentów powyżej 12. roku życia OGTT zaleca się jako coroczne badanie przesiewowe (wykonane w okresie względnej stabilności klinicznej, bez zaostrzeń infekcji) [31]. Pacjentów z prawidłowym wynikiem OGTT należy poddać ponownemu badaniu po roku. U chorych na CF, u których stwierdzono IGT, należy powtarzać OGTT przynajmniej raz w roku lub częściej, jeśli wystąpi pogorszenie stanu klinicznego. U osób bez objawów z cukrzycą rozpoznaną w OGTT należy przeprowadzić serię pomiarów stężeń glukozy we krwi (profile glikemii) przez okres około 2 tygodni (uwzględniając rodzaj diety, aktywność fizyczną); jeśli wyniki okażą się prawidłowe, należy powtórzyć OGTT po pół roku.

Nie zaleca się wykorzystywania stężenia HbA_{1c} w diagnostyce CFRD, ponieważ jego prawidłowe lub niskie wartości mogą wynikać z powtarzających się hipoglikemii oraz krótkiego czasu przeżycia erytro-

cytów, związanego z przewlekłym stanem zapalnym dróg oddechowych i hipoksją. Stężenie HbA_{1c} może być natomiast użyteczne w monitorowaniu rozpoznanej CFRD [25, 32].

Zalecenia dietetyczne oraz leczenie hipoglikemizujące u pacjentów z cukrzycą związaną z mukowiscydozą

Zalecenia dietetyczne dla osób z CFRD różnią się w istotny sposób od ogólnych wytycznych dla chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [33]. Nie zawierają one ograniczenia spożywanych pokarmów, ze względu na częste w tej grupie niedożywienie spowodowane zaburzeniami trawienia i wchłaniania. Wysokokaloryczna, wysokosodowa bogata w tłuszcze dieta jest niezbędna dla utrzymania prawidłowego stanu odżywienia u osób z CF. Ograniczenia dietetyczne są więc niewskazane, ponieważ powodują pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, częstsze nawroty infekcji i zwiększoną śmiertelność [34]. Zapotrzebowanie kaloryczne chorych z CF jest o 30–50% większe od zalecanego osobom zdrowym ze względu na ich zwiększony wydatek energetyczny. Oceniając zapotrzebowanie energetyczne, należy wziąć pod uwagę planowaną aktywność fizyczną, zaostrzenia infekcji oraz ewentualne epizody hipoglikemii. Jeśli odpowiednia dieta nie zapewnia utrzymania właściwej masy ciała oraz prawidłowego rozwoju i dojrzewania u dzieci, należy rozważyć odżywianie przez sondę żołądkową, gastrostomię, jejunostomię lub żywienie parenteralne (zwłaszcza w czasie ciężkich infekcji i po zabiegach operacyjnych) [35].

Podstawę leczenia CFRD stanowi insulina, najlepiej w modelu czynnościowej intensywnej insulinoterapii, włączana okresowo (np. podczas zaostrzeń infekcji układu oddechowego) lub na stałe. W leczeniu CFRD nie są zalecane doustne leki hipoglikemizujące. Rozpoczęcie leczenia insuliną powinno się rozważyć, gdy:

- wynik nieprawidłowej tolerancji glukozy w OGTT koreluje z pogarszaniem się stanu klinicznego;
- obserwuje się przejściowe epizody hiperglikemii, nawet bez towarzyszących objawów klinicznych;
- w teście OGTT rozpoznaje się cukrzycę, jednocześnie profile glikemii są prawidłowe, a stan kliniczny pacjenta się pogorsza.

Bezwzględny wskazaniem do rozpoczęcia leczenia jest CFRD z towarzyszącą hiperglikemią na czczo oraz ciąża u pacjentki z IGT lub cukrzycą.

Celem terapii jest normalizacja wartości glikemii, a jednocześnie poprawa ogólnego stanu odżywienia, zmniejszenie częstości nawrotów infekcji dróg oddechowych i poprawa parametrów wydol-

ności tego układu oraz zapobieganie ostrym i przewlekłym powikłaniom hiperglikemii, przy minimalizacji działań niepożądanych zastosowanego leczenia [36–38]. Cele leczenia różnią się w zależności od stanu klinicznego pacjenta i przewidywanego okresu przeżycia. U części pacjentów z chorobą podstawową w zaawansowanym stadium leczenie ogranicza się do działania zmierzającego do zmniejszenia objawów. U osób z długim oczekiwanym okresem przeżycia oraz u kobiet planujących ciążę należy dążyć do optymalnego wyrównania glikemii. W większości przypadków CFRD wystarcza okołoposiłkowe podawanie krótkodziałających preparatów insuliny ludzkiej lub jej analogów. W trakcie insulinoterapii wskazane jest ścisłe monitorowanie glikemii oraz dostosowanie dawki insuliny do ilości spożywanych węglowodanów. W celu doboru dawki insuliny zaleca się pomiary glikemii przed posiłkiem i 2 godziny po nim. Zwykle stosuje się 1 jednostkę insuliny na każde 10–40 g węglowodanów. Ze względu na zmienny metabolizm u osób z CFRD, związany z trudnościami w trawieniu i wchłanianiu pokarmu oraz z częstymi infekcjami, insuliny izofanowe o pośrednim czasie działania oraz długodziałające analogi insuliny są zalecane jedynie w małych wieczornych dawkach u osób z hiperglikemią na czczo [39]. Dawki insuliny powinno się dostosowywać do aktualnego stanu zdrowia pacjenta i uwzględniać zwiększone zapotrzebowanie na insulinę związane ze wzrostem insulinooporności w okresie zaostrzeń infekcji układu oddechowego, stanów gorączkowych, terapii glikokortykosteroidami [3]. U osób dotychczas nieleczonych insuliną, u których obserwuje się nieprawidłowe wartości glikemii w profilu dobowym, świadczące o zwiększonej insulinooporności, należy rozpocząć insulinoterapię. Natomiast pacjenci dotąd leczeni insuliną, w przypadku wystąpienia biochemicznych wykładników złej kontroli metabolicznej, powinni odpowiednio zwiększyć jej dawki, aż do uzyskania normalizacji glikemii. Osoby żywione parenteralnie mogą wymagać okresowego dożylnego wlewu insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej [35].

Niezwykle istotnym elementem insulinoterapii jest edukacja pacjenta w zakresie podstawowych zasad stosowania insuliny, modyfikacji dawek w zależności od zmieniającego się zapotrzebowania (aktywność fizyczna, stres, infekcje) oraz przeciwdziałania hipoglikemii.

Podsumowanie

Zaburzenia metabolizmu glukozy u osób z CF stanowią coraz większy problem kliniczny. Wiąże się

to z wydłużeniem czasu życia w tej grupie pacjentów. Pogłębiania wiedza z zakresu etiopatogenezy CFRD wskazuje na konieczność aktywnej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz celowość optymalizacji ich leczenia z wykorzystaniem preparatów insuliny.

PIŚMIENNICTWO

- Lanng S., Hansen A., Thorsteinsson B., Nerup J., Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *Br. Med. J.* 1995; 311: 655–659.
- Koch C., Kuppens H., Rainisio M. i wsp. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutation. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 31: 1–12.
- Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr. Respir. Rev.* 2001; 23: 253–259.
- Hardin D., LeBlanc A., Lukenbough S., Seilheimer D.K. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1997; 130: 948–956.
- Lanng S., Thorsteinsson B., Roder M.E. i wsp. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagons in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol.* 1993; 128: 207–214.
- Moran A., Pyzdrowski K.L., Weinreb J. i wsp. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43: 1020–1026.
- Holl R.F., Heinze E., Wolf A. i wsp. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur. J. Pediatr.* 1995; 154: 356–361.
- Yung B., Noormohamed F.H., Kemp M. i wsp. Cystic fibrosis-related diabetes: the role of peripheral insulin resistance and beta cell dysfunction. *Diabet. Med.* 2002; 19: 221–226.
- Couce M., O'Brien T.D., Moran A., Roche P.C., Butler P.C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 1267–1272.
- Geffner M.E., Lippe B.M., McLaren N.K., Reily W.J. Role of autoimmunity in insulinopenic and carbohydrate derangements in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 1988; 122: 419–421.
- Nousia-Arvanitakis S., Galli-Tsinopoulou A., Dracoulacos D., Karamouzis M., Demitriadou A. Islet autoantibodies and insulin dependent diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J. Pediatr. Endocrinol.* 2000; 13: 319–324.
- Jensen P., Johansen H.K., Carmi P., Hoiby N., Cohen I.R. Autoantibodies to pancreatic hsp60 precede the development of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis. *J. Autoimmun.* 2001; 17: 165–172.
- Holl R.W., Wolf A., Thon A. i wsp. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1997; 25: 188–193.
- Lanng S., Thorsteinsson B., Roder M.E., Nerup J., Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin. Endocrinol.* 1994; 41: 217–223.
- Lanng S., Thorsteinsson B., Lund-Andersen C., Nerup J., Schiøtz P.O., Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 72–77.
- Ahmad T., Nelson R., Taylor R. Insulin sensitivity and metabolic clearance of insulin in cystic fibrosis. *Metabolism* 1994; 43: 163–167.
- Courtney J.M., Ennis M., Elborn J.S. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3: 223–231.
- Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- α antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881–885.
- Hardin D.S., Leblanc A., Marshall G., Seilheimer D.K. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001; 281: 1022–1028.
- Marshak S., Leibowitz G., Bertuzzi F. i wsp. Impaired beta-cell functions induced by chronic exposure of cultured human pancreatic islets to high glucose. *Diabetes* 1999; 48: 1230–1236.
- Rolon M.A., Benali K., Munck A. i wsp. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 860–867.
- Milla C.E., Warwick W.J., Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 891–895.
- Ripa P., Robertson I., Cowley D., Harris M., Masters I.B., Cotterill A.M. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin. Endocrinol.* 2002; 56: 383–389.
- Scott A.I., Clarke B.E., Healy H., Emen D.M., Bell S.C. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes: a case report. *JOP* 2000; 1: 208–210.
- Costa M., Potvin S., Berthiaume Y. i wsp. Diabetes: a major comorbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005; 31: 221–232.
- Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. WHO; Geneva 2006 (www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf).
- Hardin D.S., Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28: 787–800.
- Garagorri J.M., Rodriguez G., Ros L., Sanchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J. Pediatr. Endocrinol.* 2001; 14: 53–60.
- Peraldo M., Fasulo A., Chiappini E., Milio C., Marianelli L. Evaluation of glucose tolerance and insulin secretion in cystic fibrosis patients. *Horm. Res.* 1998; 49: 65–71.
- Mueller-Brandes C., Holl R.W., Nastoll M., Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2005; 25: 715–717.
- Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Cystic Fibrosis in the UK 2001. UK Cystic Fibrosis Trust Clinical Standards and Accreditation Group. Cystic Fibrosis Trust, 2001 (www.cftrust.org.uk).
- Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr. Respir. Rev.* 2001; 2: 253–259.
- Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Cystic Fibrosis Trust 2004 (www.cftrust.org.uk).
- Brennan A.L., Geddes D.M., Gyi K.M., Baker E.H. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J. Cyst. Fibros.* 2004; 3: 209–222.
- Mackie A.D., Thornton S.J., Edenborough F.P. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet. Med.* 2003; 20: 425–436.
- Lanng S., Thorsteinsson B., Nerup J., Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 849–853.
- Dobson L., Hattersley A.T., Tiley S., Elworthy S., Oades P.J., Sheldon C.D. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch. Dis. Child* 2002; 87: 430–431.
- Nousia-Arvanitakis S., Galli-Tsinopoulou A., Dracoulacos D., Karamouzis M., Demitriadou A. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 515–519.
- Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr. Diabetes* 2000; 1: 41–48.