



ARTIGO ORIGINAL

Estudo da frequência de diabetes mellitus e intolerância à glicose em pacientes com fibrose cística

Study of the frequency of diabetes mellitus and glucose intolerance in patients with cystic fibrosis

Flávia A.A. de Castro¹, Maria I.M. Fernandes², Renan M. Montenegro Júnior³, Milton C. Foss⁴

Resumo

Objetivo: avaliar a frequência de *diabetes mellitus* (DM) e de intolerância à glicose nos pacientes com fibrose cística seguidos no Serviço de Gastropediatria do HC-FMRP-USP.

Métodos: foi realizado estudo analítico transversal de um grupo de 25 pacientes mucoviscidóticos do HC-FMRP-USP. Foram realizados testes orais de tolerância à glicose (OGTT) com determinação concomitante da glicemia e da insulinemia. Foram obtidas áreas sob as curvas da glicemia (G) e da insulinemia (I) e calculada a relação I/G, correlacionando-as com o tempo de doença clinicamente manifesta e função exócrina pancreática.

Resultados: cinco pacientes apresentaram alterações: um é diabético e quatro são intolerantes à glicose e/ou hiperinsulinêmicos. Há correlação direta entre a área sob a curva de insulinemia e o tempo de mucoviscidose. Verificou-se também relação inversa estatisticamente significativa entre a área sob a curva de insulinemia e o índice I/G com o número de cápsulas de enzima/kg/dia.

Conclusão: a frequência de alterações na homeostase glicêmica nos mucoviscidóticos estudados é maior que na população em geral (20% da amostra total e 33% do grupo de pacientes com glicemia e insulinemia no OGTT). Assim, é importante a realização sistemática de testes de tolerância à glicose em mucoviscidóticos, visando à detecção precoce de anormalidades metabólicas para adequado tratamento.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (4): 321-6: diabetes mellitus; mucoviscidose; fibrose cística; intolerância à glicose.

Introdução

A fibrose cística (mucoviscidose) é um “distúrbio generalizado no processo secretor de todas as glândulas exócrinas”¹. Trata-se de uma doença de ocorrência freqüente,

Abstract

Objective: to evaluate the frequency of *diabetes mellitus* and glucose intolerance in patients with cystic fibrosis treated at the Pediatric Gastroenterology Service of HC-FMRP-USP.

Methods: a cross-sectional analytical study was conducted on a group of 25 patients with mucoviscidosis who were followed up at HC-FMRP-USP. Oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed, with simultaneous determination of glycemia and insulinemia. Areas under the curve were obtained for glycemia (G) and insulinemia (I) and the I/G ratio was calculated and correlated with the duration of clinical manifestation and pancreatic exocrine function.

Results: five patients presented alterations: one was diabetic and four had glucose intolerance and/or hyperinsulinemia. There was a direct correlation between the area under the curve for insulinemia and the duration of mucoviscidosis. A significant inverse correlation was also observed between the area under the curve for insulinemia and I/G ratio, and number of enzyme capsules/kg/day.

Conclusions: the frequency of alterations in glucose homeostasis observed in patients with mucoviscidosis was higher than in the population at large (20% of the total sample and 33% of the group of patients with glycemia and insulinemia on OGTT). Therefore, it is important that glucose tolerance tests be performed systematically in patients with mucoviscidosis so that metabolic abnormalities can be early detected, and proper treatment can be initiated.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (4): 321-6: diabetes mellitus; mucoviscidosis; cystic fibrosis; glucose intolerance.

principalmente em populações de brancos caucasianos. Tem herança autossômica recessiva, caracterizada por anormalidade no transporte de água e cloreto através do epitélio em glândulas sudoríparas, pâncreas, pulmões e intestino, resultando em hiperviscosidade das secreções ductulares. No pâncreas culmina com obstrução e fibrose. O comprometimento pancreático é comum, com a maioria dos pacientes evoluindo para fibrose da glândula e insuficiência exócrina². O comprometimento endócrino também tem se mostrado freqüente, com uma proporção significativa de

1. Acadêmica de Medicina da Fac. de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. de São Paulo.
2. Professora Associada do Depto. de Pediatria da Fac. de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. de São Paulo.
3. Médico Pós-graduando do Depto. de Clínica Médica da Fac. de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. de São Paulo.
4. Professor Titular do Depto. de Clínica Médica da Fac. de Medicina de Ribeirão Preto, Univ. de São Paulo.

pacientes evoluindo com algum grau de intolerância à glicose^{3,4}.

O mecanismo fisiopatológico da intolerância à glicose na mucoviscidose é controverso. Vários estudos demonstraram claramente um comprometimento na secreção de insulina em pacientes mucoviscidóticos⁵⁻⁸, que decorreria da destruição das ilhotas pancreáticas por fibrose, infiltração gordurosa ou deposição de amilóide^{2,9,10}. Alterações na sensibilidade à insulina também têm sido implicadas^{8,11-15}. A resistência insulínica nesse distúrbio tem sido justificada por vários mecanismos: infecções pulmonares recorrentes ou crônicas, fibrose hepática subclínica, elevação de hormônios contra-reguladores (cortisol e catecolaminas), níveis elevados de citocinas (interleucinas e TNF α) e, em pacientes com diabetes manifesto, a glicotoxicidade. O aumento da produção hepática de glicose, secundária à resistência à insulina nesse órgão, foi demonstrada em pacientes, ainda não diabéticos, com mucoviscidose¹³⁻¹⁶. Estudos anteriores estabeleceram uma correlação direta do aparecimento do DM com a insuficiência exócrina^{17,18}. Isso sugere que, apesar de a resistência insulínica estar envolvida nesse processo, o principal determinante do desenvolvimento do diabetes seria o comprometimento pancreático.

Sabendo-se que o *diabetes mellitus* é uma complicação possível nas crianças mucoviscidóticas, e que isso leva a várias condições crônico-degenerativas passíveis de serem retardadas com tratamento correto, é importante estudar o momento de acometimento para possibilitar avaliações diagnósticas adequadas e condutas precoces. No presente estudo, verificamos a frequência de *diabetes mellitus* e intolerância à glicose em pacientes mucoviscidóticos seguidos pelo Serviço de Gastropediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, correlacionando-a com o tempo de mucoviscidose clinicamente manifesta e função pancreática exócrina.

Métodos

Foi realizado estudo analítico transversal de um grupo de 25 pacientes com mucoviscidose. Para ser incluído no estudo, o paciente deveria estar sendo seguido no HC-FMRP-USP entre março de 1998 e junho de 1999, com o diagnóstico de fibrose cística comprovado através das características do quadro clínico e por duas dosagens de cloro no suor alteradas, utilizando a técnica descrita por Gibson e Cooke¹⁹. Do total de 30 pacientes elegíveis, foram excluídos 5 (16,7%), que apresentavam infecção pulmonar ativa detectada clínica e radiologicamente, e/ou aqueles que por algum motivo se recusaram a participar completa ou parcialmente da avaliação. Os 25 pacientes incluídos representaram 83,3% dos mucoviscidóticos atendidos no Serviço de Gastropediatria no referido período. Foram explicados aos pacientes e seus responsáveis os objetivos e métodos do estudo, sendo assegurado tratamento adequado

de acordo com os resultados dos exames. Todos manifestaram consentimento por escrito. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HC-FMRP-USP.

Os pacientes foram submetidos aos testes de acordo com a viabilidade técnica relacionada à idade e condições de cooperação dos pacientes. Foram realizadas dosagens de glicemia em todos os 25 pacientes incluídos no estudo, após jejum prévio de 8 a 14 horas, sem restrições alimentares nos 3 dias anteriores ao teste. Destes, 17 pacientes foram submetidos a um teste oral de tolerância à glicose - OGTT (75g de glicose para adolescentes e adultos e 1,75g/kg em crianças), sendo que em somente 15 deles foi possível também colher amostras para determinação sérica de insulina. Nos dois pacientes em que não foi dosada a insulina, isso ocorreu devido à insuficiência de material coletado para esse fim.

A função pancreática exócrina foi avaliada pela reposição enzimática necessária em número de cápsulas de enzima pancreática (1 cápsula=4.000 unidades)/kg/dia. O tempo de evolução da doença foi considerado a partir da data de diagnóstico registrada no prontuário até a data da realização dos exames.

Os testes de tolerância à glicose foram analisados segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) e NDDG^{20,21}. Pacientes com glicemia de duas horas maior que 200mg/dl foram classificados como diabéticos, enquanto pacientes com valor glicêmico neste tempo de teste entre 140 e 200mg/dl ou maior que 200mg/dl nos outros intervalos do teste foram classificados como intolerantes à glicose. Foram também analisados os níveis séricos de insulina durante o OGTT. A glicose plasmática foi determinada em duplicata, pelo método de glicose-oxidase²². A insulina sérica foi determinada por radioensaio com fase sólida, empregando-se o método de duplo anticorpo para insulina humana (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Todas as amostras de um mesmo teste foram dosadas em duplicata em um mesmo ensaio, sendo os resultados expressos em μ U/ml.

Foram também determinadas as áreas sob as curvas glicêmicas (G) e de insulina (I) durante o OGTT e, então, calculados os índices I/G pela relação entre os valores obtidos, permitindo assim uma avaliação global do comportamento glicêmico e da secreção insulínica durante os testes, bem como da interação entre estas duas variáveis²³.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente através do teste de correlação de Spearman e de regressão linear dos parâmetros analisados. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

No grupo de 25 pacientes estudados, a média de idade foi de 8 anos e 10 meses, variando entre 9 meses e 30,8 anos. Catorze (56%) eram do sexo masculino e 11 (44%) do sexo feminino, enquanto 24 (96%) eram caucasóides e um mu-

lato (4%). A média de tempo de doença (tempo entre a data do diagnóstico e a data desta avaliação) foi de 6 anos e 11 meses (variando de 3 meses a 30,4 anos).

Dos vinte e cinco pacientes, quinze foram submetidos ao OGTT e dosagem de insulinemia concomitante; dois realizaram somente o OGTT e oito tiveram apenas a glicemia basal aferida. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 1.

Um paciente (FB) apresentou a glicemia aos 120 minutos do OGTT maior que 200mg/dl, preenchendo o critério diagnóstico de *diabetes mellitus*. Durante o OGTT foram ainda detectados 3 pacientes com intolerância à glicose: DE e RFF com um dos valores de glicemia maior que 200mg/dl e RRP com a glicemia de 2 horas maior que 140mg/dl. O paciente GSR apresentou altos níveis séricos de insulina, apesar de ter curva glicêmica dentro dos limites considerados normais.

Na Tabela 2 são apresentados, para cada paciente, a idade, o tempo de duração da doença e o número de cápsulas de enzimas pancreáticas utilizado diariamente por quilo de peso no tratamento. Nesta tabela são ainda apre-

sentadas as áreas sob as curvas de insulinemia e glicemia durante o OGTT, além da relação entre estas áreas (I/G).

Na análise dos resultados, verificou-se correlação inversa ($r=-0,57$) e significativa ($p=0,026$) entre a idade dos pacientes e o número de cápsulas de enzima pancreática ingeridas diariamente por quilo de peso. A relação entre o tempo de doença manifesta e o número de cápsulas também foi inversa ($r=-0,33$), mas não foi estatisticamente significativa.

Nas Figuras 1 e 2 são mostradas as relações entre o tempo de doença clinicamente manifesta e as áreas sob as curvas de glicemia e insulinemia durante o OGTT. Na análise desses resultados, verificou-se correlação direta ($r=0,64$) e estatisticamente significativa ($p=0,01$) entre o tempo de doença clinicamente manifesta e as áreas sob as curvas de insulinemia durante o OGTT. As relações entre os tempos de doença e as áreas sob as curvas de glicemia no OGTT ($r=0,43$) e os índices I/G ($r=0,36$) também são diretas, mas não são estatisticamente significativas. Na Figura 3 é apresentada a relação entre o número de cápsulas de enzimas pancreáticas ingeridas diariamente pelo peso

Tabela 1 - Níveis sanguíneos de glicose (G=mg/dl) e insulina (I=mU/ml) nos pacientes mucoviscidóticos, basais (0min) e/ou durante teste oral de tolerância à glicose (OGTT)

Pacientes	0 min		30 min		60 min		90 min		120 min	
	G	I	G	I	G	I	G	I	G	I
AF	73	8,5	97	78,1	71	66,5	71	60,6	41	17,0
ALMA	86	7,7	130	106,3	84	21,2	111	55,8	97	35,6
DE *	106	11,5	184	33,8	209	55,5	150	68,5	132	71,5
ES	81	5,2	164	18,9	111	11,6	112	10,7	135	19,0
FRN	71	3,9	169	24,9	166	41,8	113	34,1	67	10,3
FB *	101	6,0	158	10,3	218	27,6	245	25,1	244	44,7
GHSJ	76	4,1	128	23,9	115	22,6	128	31,8	91	11,5
GSR *	87	18,2	178	129,2	189	238,5	162	285,7	117	267,7
GMS	87	7,2	111	15,1	125	10,9	132	19,5	112	12,5
IBN	66	6,7	169	7,4	137	17,9	73	7,4	71	5,7
LS	71	5,1	97	9,1	149	20,0	134	27,7	93	18,0
MMS	89	6,3	142	20,1	112	13,9	118	15,9	122	14,3
RRP *	96	6,2	154	13,1	177	17,0	171	17,2	142	12,2
RJS	93	4,2	156	17,2	149	32,6	101	32,8	78	18,8
RFF *	71	5,7	191	13,8	239	30,0	171	36,6	111	29,9
KMA	84	-	91	-	115	-	131	-	124	-
RTB	94	-	154	-	173	-	138	-	119	-
EAZ	75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
JIZ	103	-	-	-	-	-	-	-	-	-
JMA	74	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KDC	78	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MPCB	81	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MOAS	74	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TIBS	77	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TSSG	71	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Pacientes com anormalidades

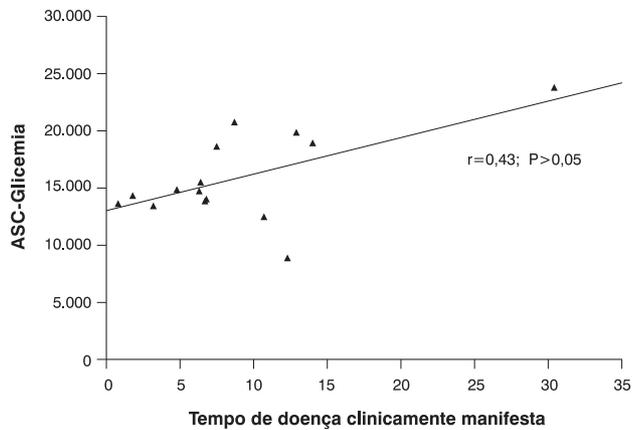


Figura 1 - Correlação entre o tempo de doença clinicamente manifesta e as áreas sob as curvas de glicemia

(kg) e as áreas sob as curvas de insulinemia durante o OGTT. A correlação entre o número de cápsulas e as áreas sob as curvas de insulinemia é estatisticamente significativa e inversa ($r=-0,53$; $p=0,042$). O mesmo se observou para a correlação entre o número de cápsulas e o índice I/G ($r=-0,53$; $p=0,04$). Não há correlação entre o número de cápsulas e as áreas sob as curvas de glicemias.

Discussão

Anormalidades na tolerância à glicose são complicações bem conhecidas em pacientes com mucoviscidose. Segundo dados epidemiológicos, algum grau de intolerância à glicose ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com mais de 18 anos de idade³ e diabetes clinicamente manifesto no mesmo percentual aos 30 anos⁴. Considerando a maneira como foi selecionada e o tamanho da nossa amostra de trabalho, fica claro que não foi objetivo do presente estudo determinar a prevalência de alterações da

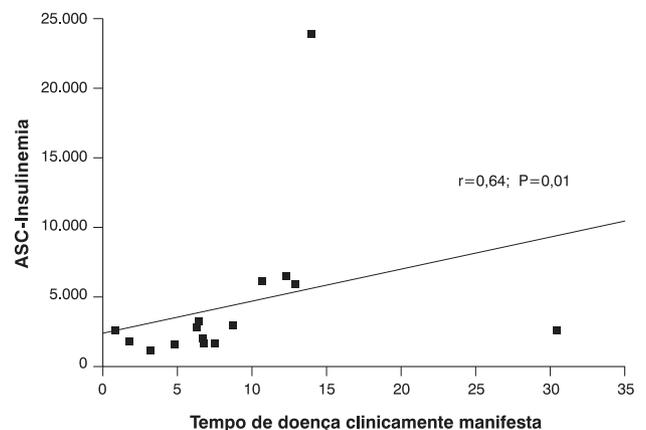


Figura 2 - Correlação entre o tempo de doença clinicamente manifesta e as áreas sob as curvas de insulinemia

Tabela 2 - Idade dos pacientes, tempo de doença clinicamente manifesta, número de cápsulas de enzimas pancreáticas ingeridas diariamente pelo peso em quilos (1 cápsula=4000u), áreas sob as curvas de glicemia e insulinemia durante o teste oral de tolerância à glicose (OGTT) e sua proporção (índice I/G)

Pacientes	idade (anos)	Tempo de doença	n° caps/kg/dia (anos)	área sob a curva de insulinemia	área sob a curva de glicemia	índice I/G
AF	24,2	12,3	0,00	6.539	8.880	0,74
ALMA	11,0	10,7	0,26	6.149	12.495	0,47
DE *	13,2	12,9	0,55	5.979	19.860	0,30
ES	5,0	4,7	0,76	1.599	14.850	0,11
FRN	7,0	6,4	0,59	3.237	15.510	0,21
FB *	30,7	30,4	0,26	2.651	23.790	0,11
GHSJ	6,2	0,7	0,00	2.593	13.635	0,19
GSR *	18,0	14,0	0,22	23.890	18.930	1,26
GMS	7,2	6,8	0,44	1.661	14.025	0,12
IBN	3,3	3,2	0,81	1.167	13.425	0,09
LS	7,2	6,7	1,39	2.021	13.860	0,12
MMS	2,0	1,7	0,85	1.806	14.325	0,13
RRP *	7,7	7,5	0,51	1.695	18.630	0,09
RJS	8,7	6,3	0,17	2.833	14.745	0,19
RFF *	9,0	8,7	0,64	2.946	20.760	0,14

* Pacientes com anormalidades

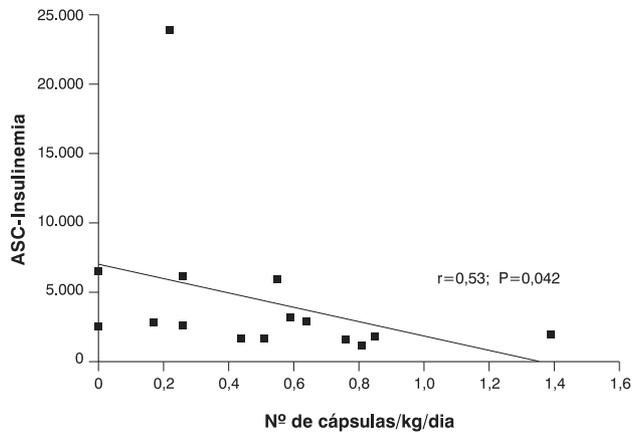


Figura 3 - Correlação entre o número de cápsulas de enzimas pancreáticas ingeridas pelo peso (kg) e as áreas sob as curvas de insulinemia

tolerância à glicose em pacientes mucoviscidóticos. No entanto, verificamos que a frequência de intolerância à glicose nesse grupo foi concordante com a descrita anteriormente. Observamos uma correlação direta entre o tempo de doença e os níveis séricos de glicose, representados pela ASC de glicose (Figura 1), o que demonstra a progressão da intolerância à glicose nesses pacientes. Apenas um paciente apresentou *diabetes mellitus*, sendo exatamente aquele com idade mais avançada e com maior tempo de doença. É importante aqui ressaltar que não foi possível realizar o estudo completo (teste completo de tolerância à glicose com insulinemia) em todos os pacientes elegíveis, o que poderia ainda aumentar a detecção de anormalidades no nosso grupo de pacientes.

Os resultados dos testes de tolerância à glicose realizados em nossos pacientes foram analisados segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde e NDDG^{20,21}. Entretanto, deve-se destacar que, recentemente, a Associação Americana de Diabetes vem propondo modificações nesses critérios de análise, com redução do nível de glicemia de jejum para o diagnóstico de *diabetes mellitus* de 140 mg/dl para 126 mg/dl e simplificação do OGTT²⁴. Essas modificações não alteram a frequência de diabetes entre nossos pacientes, já que todos apresentaram glicemia de jejum abaixo de 126 mg/dl.

A ocorrência de *diabetes mellitus* em pacientes com mucoviscidose tem sido vinculada à condição exócrina do pâncreas. A relação entre a insuficiência exócrina e o DM foi descrita por vários autores^{17,18}. Em nosso estudo, a capacidade secretória exócrina foi inferida pelo número de cápsulas de enzimas pancreáticas ingeridas diariamente por kg de peso. Não houve correlação do grau de intolerância à glicose (ASC de glicose) com a secreção exócrina, inclusive o único paciente diabético utilizava baixas doses de enzimas pancreáticas (Tabela 2). Isso era esperado, consi-

derando que apenas 2 pacientes tinham mais de 18 anos, estando a maioria do grupo estudado na 1ª década de vida. Nessa faixa etária o grau de lesão pancreática provavelmente não foi suficiente para comprometer a secreção de insulina, havendo uma manutenção do equilíbrio glicídico. Deve ser ressaltado que a avaliação da função exócrina pelo número de cápsulas de enzimas pancreáticas ingeridas diariamente é passível de crítica, já que pacientes que estivessem clinicamente compensados na sua função digestiva poderiam estar usando doses de pancreatina acima do que realmente seria necessário e, também, doses utilizadas em crianças (por kg de peso) são geralmente maiores que as utilizadas em adultos e adolescentes.

Além do comprometimento pancreático, outros mecanismos têm estado envolvidos no desenvolvimento da intolerância à glicose em pacientes com mucoviscidose. Alterações na sensibilidade periférica e hepática à insulina vem sendo implicadas^{8,11-15}. Neste estudo encontramos uma correlação significativa entre a insulinemia, representada pela ASC de insulina, e o tempo de doença clinicamente manifesta (Figura 2), o que aponta para uma resistência insulínica progressiva nessa condição.

Não fez parte dos objetivos desse estudo avaliar os possíveis mecanismos ou fatores envolvidos na resistência insulínica da mucoviscidose, como o catabolismo da própria doença, infecções intercorrentes, fibrose hepática, glicotoxicidade, níveis elevados de hormônios contra-reguladores e citocinas. A resistência hepática, demonstrada recentemente por Hardin e col.¹³, resultaria em uma produção hepática de glicose aumentada e hiperinsulinemia compensatória. A sensibilidade periférica à insulina tem sido objeto de maior controvérsia. Sensibilidade aumentada¹⁵, diminuída^{8,11-13} e inalterada^{4,14} já foi relatada em pacientes com mucoviscidose. Vale ressaltar que, exceto por um dos pacientes, todo o grupo era de indivíduos não diabéticos. Isso contraria a possibilidade de que a resistência insulínica fosse secundária à hiperglicemia (glicotoxicidade), como especulado por alguns autores^{8,25}.

Como pode ser notado na Figura 2, o único paciente diabético do grupo, com 30,8 anos de idade e 30,4 anos de doença, é o que já apresenta níveis mais baixos de insulina (ASC), o que pode indicar que, para o surgimento do DM, é necessário haver, além da resistência insulínica, também um comprometimento da secreção pancreática. Esses resultados sugerem que, pelo menos em um subgrupo de pacientes, a resistência insulínica está envolvida na gênese da intolerância à glicose na mucoviscidose e provavelmente precede o acometimento pancreático endócrino, determinante de *diabetes mellitus*.

Agradecimentos

Agradecemos à Sra. Nadia Bittar Garcia e ao Sr. Sebastião Lázaro Brandão Filho pelo auxílio técnico nas dosagens laboratoriais.

Referências bibliográficas

1. Schofield D, Cotran ERS. Doenças perinatais e da infância. In: Robbins SL, Kuamr V, Cotran ES. *Patologia Estrutural e Funcional*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.399-402.
2. Campos JV, Damaceno N, Carvalho CRR, Kotze LMS. Caderno de pós-graduação em Gastroenterologia Pediátrica. *Nutrição* 1996; 33(1).
3. Rodman HM, Doershuk CF, Roland JM. The interaction of 2 diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Medicine* 1986;65:389-97.
4. 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)* 1994;41:217-23.
5. Cucinotta D, De Luca F, Arrigo T, Di Benedetto A, Sferlazzas C, Gigante A, et al. First-phase insulin response to intravenous glucose in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance. *J Pediatr Endocrinol* 1994;7:13-7.
6. Arrigo T, Cucinotta D, Conti Nibali S, Di Cesare E, Di Benedetto A, Magazzu G, et al. Longitudinal evaluation of glucose tolerance and insulin secretion in non-diabetic children and adolescents with cystic fibrosis: results of a two-year follow up. *Acta Paediatr* 1993; 82:249-53.
7. De Luca F, Arrigo T, Di Benedetto A, Tedeschi A, Sferlazzas C, Crisafulli G, et al. Four-year follow up of glucose tolerance and beta-cell function in non-diabetic cystic fibrosis patients. *Horm Res* 1995; 44:45-50.
8. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1995;154:356-61.
9. Iannutti A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1984;15:278-84.
10. 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* 1996;81:1267-72.
11. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):433-7.
12. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997;130:948-56.
13. Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes* 1999;48:1082-7.
14. Austin A, Kalhan SC, Orenstein D, Nixon P, Arslanian S. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the pathogenesis of glucose intolerance in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:80-5.
15. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994;43:1020-6.
16. Kien CL, Horswill CA, Zipf WB, McCoy KS, O'Dorisio T. Elevated hepatic glucose production in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1995;37:600-5.
17. Gelffner ME, Lippe BM, Kaplan AS, Itami RM, Gillard BK, Levin SR, et al. Carbohydrate intolerance in cystic fibrosis linked to pancreatic exocrine function. *Pediatr res* 1984;11: 1107-11.
18. Dodge JÁ, Morrison G. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1992;85(suppl.19):25-8.
19. Gibson LE, Cooke RE. Test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-9.
20. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Technical Report Series 646. Geneva: WHO; 1980.
21. NDDG. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
22. Huggett ASC, Nixon DA. Use of glucose oxidase, peroxidase in determination of blood and urinary glucose. *Lancet* 1957; 2:368-70.
23. Allison DB, Paultre F, Maggio C, Mezzitis N, Pi-Sunyer FX. The use of areas under curves in diabetes research. *Diabetes Care* 1995;18:245-50.
24. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999;22:S5-S19.
25. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;12:610-30.

Endereço para correspondência:

Dr. Milton César Foss

Depto. de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Avenida Bandeirantes, 3900

CEP14048-900 – Ribeirão Preto, SP

Fone: (16) 602.2467 – Fax: (16) 633.6695

E-mail: mcfoss@fmrp.usp.br