

# Artigo de Revisão

## Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística\*

Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis

Crésio de Aragão Dantas Alves<sup>1</sup>, Renata Arruti Aguiar<sup>2</sup>, Ana Cláudia S Alves<sup>2</sup>, Maria Angélica Santana<sup>3</sup>

### Resumo

Diabetes melito relacionado à fibrose cística (DMFC) é a principal complicação extrapulmonar da fibrose cística. Atualmente, ele afeta 15-30% dos adultos com fibrose cística e sua prevalência tende a aumentar com o aumento da expectativa de vida desses pacientes. Esse trabalho tem por objetivo rever a fisiopatologia, morbidade, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento do DMFC. Uma pesquisa bibliográfica utilizou os bancos de dados Medline e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*, selecionando artigos publicados nos últimos vinte anos. A insulinopenia secundária à destruição de células beta pancreáticas é o principal mecanismo causal, embora a resistência insulínica também possa estar presente. O DMFC apresenta características do diabetes melito tipo 1 e tipo 2 e tem início, em média, aos 20 anos de idade. Ele pode cursar com hiperglicemia em jejum, pós-prandial ou intermitente. As alterações do metabolismo glicêmico agravam o estado nutricional, aumentam a morbidade, diminuem a sobrevida e pioram a função pulmonar. As complicações microvasculares estão presentes, porém raramente observam-se as macrovasculares. A triagem para o DMFC deve ser anual, a partir dos 10 anos de idade, através do teste de tolerância oral à glicose e, em qualquer faixa etária, se houver perda ponderal inexplicada ou sintomatologia de diabetes. Pacientes hospitalizados também devem ser investigados e receber terapia insulínica se a hiperglicemia em jejum persistir além de 48 h. A insulina é o tratamento de escolha para o diabetes com hiperglicemia em jejum. Não existe consenso quanto ao tratamento do diabetes intermitente ou sem hiperglicemia de jejum. Não há orientações de restrições alimentares. O acompanhamento deve ser multidisciplinar.

**Descritores:** Fibrose cística; Diabetes melito.

### Abstract

Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) is the principal extra-pulmonary complication of cystic fibrosis, occurring in 15-30% of adult cystic fibrosis patients. The number of cystic fibrosis patients who develop diabetes is increasing in parallel with increases in life expectancy. The aim of this study was to review the physiopathology, clinical presentation, diagnosis and treatment of CFRD. A bibliographic search of the Medline and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature databases was made. Articles were selected from among those published in the last twenty years. Insulin deficiency, caused by reduced  $\beta$ -cell mass, is the main etiologic mechanism, although insulin resistance also plays a role. Presenting features of type 1 and type 2 diabetes, CFRD typically affects individuals of approximately 20 years of age. It can also be accompanied by fasting, non-fasting or intermittent hyperglycemia. Glucose intolerance is associated with worsening of nutritional status, increased morbidity, decreased survival and reduced pulmonary function. Microvascular complications are always present, although macrovascular complications are rarely seen. An oral glucose tolerance test is recommended annually for patients  $\geq 10$  years of age and for any patients presenting unexplained weight loss or symptoms of diabetes. Patients hospitalized with severe diseases should also be screened. If fasting hyperglycemia persists for more than 48 h, insulin therapy is recommended. Insulin administration remains the treatment of choice for diabetes and fasting hyperglycemia. Calories should not be restricted, and patients with CFRD should be managed by a multidisciplinary team.

**Keywords:** Cystic fibrosis; Diabetes mellitus.

\* Trabalho realizado na Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

1. Professor Coordenador da Residência em Endocrinologia Pediátrica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

2. Médica Residente em Endocrinologia Pediátrica (R3), Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

3. Médica Pneumologista e Coordenadora do Serviço de Fibrose Cística, Hospital Octávio Mangabeira, Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Crésio de Aragão Dantas Alves. Rua Plínio Moscoso, 222, apto. 601, CEP 40157-190, Salvador, BA, Brasil.

Tel 55 71 3281-6374. E-mail: cresio.alves@uol.com.br

Recebido para publicação em 21/8/06. Aprovado, após revisão, em 25/8/06.

## Introdução

Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, com incidência de 1:2.500 nascidos vivos em populações caucasianas.<sup>(1-3)</sup> No Brasil, estima-se que existam 2.000 pacientes com FC.<sup>(4)</sup> A doença é complexa, grave e envolve diversos sistemas orgânicos. Sua apresentação clínica clássica é a de doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunção pancreática exócrina e níveis de cloro no suor acima de 60 mEq/L.<sup>(5)</sup> Mais de 1.000 mutações do gene da FC, localizado no braço longo do cromossomo 7, foram descritas.<sup>(2,4)</sup> A mutação  $\Delta F508$  é a mais comum, identificada em 60-70% dos pacientes, e correlacionada com a insuficiência pancreática exócrina.<sup>(6)</sup> Estas mutações levam à alteração na codificação de uma proteína transmembrana denominada *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Protein* (CFTR), causando disfunção do canal de cloro.<sup>(3)</sup> Alterações no transporte de cloro e água conduzem a secreções viscosas com obstrução progressiva e eventual destruição de órgãos. Interações entre mutações genéticas, genes modificadores e fatores ambientais contribuem para a grande variabilidade fenotípica e severidade da doença.<sup>(7)</sup> Noventa por cento da morbi-mortalidade se deve a infecções pulmonares e suas complicações.<sup>(6)</sup> A maior sobrevida está relacionada ao tratamento do íleo meconial ao nascimento, suporte nutricional adequado, fisioterapia respiratória e antibioticoterapia precoce para as infecções pulmonares.<sup>(6)</sup>

O aumento da longevidade tem ocasionado maior incidência de complicações extrapulmonares, dentre as quais destaca-se o diabetes melito relacionado à fibrose cística (DMFC).<sup>(1,2)</sup> Estima-se que o DMFC acometa aproximadamente 15-30% dos adultos com FC.<sup>(3,8)</sup> Esse trabalho tem por objetivo rever o conhecimento recente sobre DMFC, com atenção especial a sua fisiopatologia, quadro clínico, morbidades, diagnóstico e conduta terapêutica.

## Fisiopatologia

Na FC, o metabolismo da glicose é influenciado pela desnutrição, infecções crônicas e agudas, aumento do metabolismo basal, deficiência de glucagon, disfunção de polipeptídeos pancreáticos, alteração do *clearance* da insulina, má absorção e alterações no trânsito intestinal, disfunção hepática e aumento do esforço respiratório.<sup>(9-11)</sup> A fisiopatologia do DMFC difere do diabetes melito tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), sendo classificado pela

Academia Americana de Diabetes como “outros tipos de diabetes: causado por lesão do pâncreas exócrino”.<sup>(1-12)</sup> Embora a deficiência insulínica seja o principal mecanismo, a resistência insulínica também participa da etiopatogenia do DMFC.<sup>(13,14)</sup>

## Insulinopenia

As alterações do canal de cloro levam à hiperviscosidade da secreção ductal pancreática, causando lesões obstrutivas, infiltração gordurosa, fibrose progressiva das ilhotas e redução da secreção de insulina, glucagon e polipeptídeo pancreático.<sup>(10,14)</sup> O acúmulo de substância amilóide dentro das células beta, presente nos pacientes com FC e diabetes e ausente naqueles com FC não diabéticos, contribui para a insulinopenia devido ao seu efeito citotóxico e limitador da secreção de insulina.<sup>(1,13)</sup> Alguns autores relataram a presença de anticorpos antiilhotas, enquanto outros falharam na tentativa de encontrar um fator auto-imune.<sup>(11)</sup> Outros encontraram maior prevalência de anticorpos contra *Pseudomonas* sugerindo um mecanismo imunológico desencadeado por infecções pulmonares bacterianas.<sup>(15)</sup> Não foram descritas associações com antígenos de histocompatibilidade (HLA)-DR3 e DR4 comuns em pacientes com diabetes melito tipo 1.<sup>(16)</sup>

A diminuição da secreção insulínica é associada à insuficiência pancreática exógena.<sup>(1,17)</sup> Portadores de FC e insuficiência pancreática exócrina têm 41% de redução no pico de insulina plasmática em resposta à ingestão de glicose, bem como retardo no tempo necessário para atingir este pico.<sup>(1)</sup> Alguns autores demonstraram que o tempo necessário para atingir o pico de insulina, após a ingestão de glicose, variou de 20-60 min para o grupo controle, 30-120 min para portadores de FC com tolerância normal à glicose, 60-120 min para portadores de FC com intolerância à glicose, e 150 min para aqueles com DMFC.<sup>(18)</sup> A resposta insulínica à glicose oral está positivamente correlacionada à concentração de peptídeo-C após infusão venosa de glucagon. Esta medida estima a função residual das células beta em portadores de DMFC.<sup>(11)</sup> Devido a este atraso da resposta insulínica, alguns pacientes podem cursar com hiper- e hipoglicemia.<sup>(1)</sup>

## Resistência insulínica

O papel da resistência insulínica na fisiopatologia do DMFC não está totalmente esclarecido. Quando

presente, a resistência insulínica está relacionada a diversos mecanismos, incluindo infecções respiratórias crônicas ou de repetição, corticoterapia, fibrose hepática sub-clínica, elevação dos níveis séricos dos hormônios contra-regulatórios (*e.g.*, catecolaminas, cortisol), aumento das citocinas (*e.g.*, interleucina 1 e 6) e glicotoxicidade.<sup>(19,20)</sup> A elevação do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) está diretamente relacionada ao grau de tolerância à glicose.<sup>(21)</sup> Pacientes com índices glicêmicos normais tendem a ter menor elevação do TNF- $\alpha$  do que aqueles intolerantes à glicose. Ofei *et al.* (1996) demonstraram aumento na sensibilidade insulínica em diabéticos do tipo 2 após infusão de anticorpos sintéticos contra TNF- $\alpha$ .<sup>(22)</sup>

A resistência insulínica também pode ser causada por alterações na proteína transportadora de glicose 4 (GLUT-4). A translocação da GLUT-4 do compartimento intracelular para a superfície é necessária para o transporte normal de glicose para dentro da célula.<sup>(23)</sup> A depender do tipo de mutação, a CFTR poderá ter função deficiente ou mesmo não ser produzida.<sup>(23)</sup> Há indícios de que anormalidades nessa proteína possam alterar a translocação da GLUT-4 do meio intracelular para a membrana plasmática, contribuindo para a resistência insulínica.<sup>(23)</sup>

O melhor método para avaliar a resistência insulínica é a técnica da hiperinsulinemia euglicêmica, que consiste na infusão simultânea de insulina e glicose. Se a produção hepática de glicose for inibida pela infusão de insulina, então, a quantidade de glicose exógena necessária para manter a euglicemia será um reflexo da sensibilidade periférica tissular à insulina.<sup>(1)</sup> A resistência periférica à insulina (RI) também pode ser avaliada mais facilmente pelo índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), onde  $RI = [\text{insulina em jejum} \times \text{glicose em jejum} / 22,5]$ .<sup>(10)</sup>

## Morbi-mortalidade

Um estudo mostrou sobrevida de 60% aos 30 anos de idade em pacientes com FC sem diabetes, e 25% em pacientes com DMFC.<sup>(24)</sup> Além de um risco de mortalidade 6 vezes maior do que o de indivíduos com FC sem diabetes,<sup>(1)</sup> as principais morbidades observadas nestes pacientes são:

### *Efeitos respiratórios*

Portadores de DMFC, quando comparados a pacientes com FC sem diabetes, apresentam pior

função pulmonar, exacerbações pulmonares mais graves e freqüentes, maior prevalência de bactérias patogênicas em amostras de escarro, e conseqüentemente, menor sobrevida e pior qualidade de vida.<sup>(8,9)</sup> Alguns autores mostraram correlação direta entre o grau de intolerância à glicose e declínio do volume expiratório forçado no primeiro segundo e capacidade vital forçada.<sup>(25)</sup> Outros autores, analisando culturas de escarro, encontraram alta prevalência de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Aspergillus* spp.<sup>(9)</sup> Esses autores relataram ainda maior freqüência de asma e sinusite nos pacientes com DMFC, quando comparados a não diabéticos com FC.

O declínio da função pulmonar tem início 2-4 anos antes do diagnóstico do diabetes, estando relacionado com o grau de intolerância à glicose, o que promove alteração na estrutura do tecido pulmonar e maior predisposição a infecções.<sup>(3,25)</sup> Por ser um hormônio anabólico e responsável pelo metabolismo protéico, a deficiência de ação insulínica reduz a função da musculatura inspiratória e do diafragma, deteriorando ainda mais a função pulmonar.<sup>(1,8)</sup>

O tratamento do DMFC reverte o declínio na função pulmonar sugerindo que ele de fato contribui para a progressão da doença e não é, simplesmente, um de seus marcadores.<sup>(26)</sup>

### *Efeitos nutricionais*

Pacientes com FC apresentam, em geral, má-digestão e má-absorção, que se tornam clinicamente aparentes após a destruição de aproximadamente 90% do pâncreas exócrino. Nesta situação, as fezes são volumosas e freqüentes, acinzentadas, com odor forte, e eventualmente oleosas.<sup>(27)</sup> A flatulência é comum, com abdômen saliente. A má absorção reflete-se no estado nutricional, com desnutrição protéico-calórica, deficiência de vitaminas e hipodesenvolvimento pondero-estatural. O quadro clínico pode evoluir para um aspecto de carência global, com hipotrofia muscular, apesar da ingestão alimentar e do apetite mantido. Há associação consistente entre a gravidade da doença pulmonar e o estado nutricional. O desenvolvimento de deficiência imunitária do tipo celular secundária à desnutrição, resulta numa maior susceptibilidade às infecções.<sup>(27)</sup> Com o surgimento da deficiência insulínica no DMFC, ocorre piora do estado nutricional, uma vez que a

insulina é um hormônio anabólico.<sup>(28)</sup> Pacientes com DMFC possuem menor peso e altura para a idade, e menor índice de massa corporal que indivíduos com FC sem diabetes.<sup>(9)</sup> O catabolismo protéico melhora com o início precoce da terapêutica com insulina.<sup>(29)</sup>

### ***Efeitos psicossociais***

O surgimento do DMFC agrava ainda mais a dificuldade de conviver com a FC, devido à necessidade do uso de insulina através de injeções, monitoração da glicemia capilar, restrições alimentares e hospitalizações por descontrole metabólico. O apoio multidisciplinar é fundamental para auxiliar na aceitação desse novo problema e das limitações dele resultantes.<sup>(2,30,31)</sup>

Como o portador de DMFC é, geralmente, um adolescente ou jovem adulto, isto pode tornar a abordagem psicossocial mais difícil. Não raro, eles deixam de realizar monitoração glicêmica e não usam a insulina regularmente.<sup>(30)</sup> A postura negativa frente à vida e a falta de objetivos concretos sinalizam o quadro depressivo que deve ser trabalhado por um especialista.<sup>(24)</sup> Os pilares positivos desta relação são a autoconfiança, a auto-estima e o suporte familiar, e os negativos são os conflitos familiares, a pouca comunicação com os pais, depressão e a não aceitação da doença.<sup>(2)</sup>

### ***Efeitos microvasculares e macrovasculares***

As complicações microvasculares são potencializadas pelo uso de antibióticos nefrotóxicos, antiinflamatórios e por deficiência vitamínica.<sup>(3,32)</sup> Outros fatores de risco associados ao desenvolvimento de complicações microangiopáticas incluem duração da doença e controle glicêmico.<sup>(32)</sup>

As complicações microvasculares no DMFC são relatadas como tendo as seguintes frequências: retinopatia (5-16%), neuropatia (5-21%) e nefropatia (3-16%).<sup>(14)</sup> A retinopatia é diagnosticada através do exame de fundo de olho. Não existe um método confiável para realizar a triagem da nefropatia diabética nestes pacientes. A microalbuminúria, padrão ouro em outros tipos de diabetes, tem sua indicação limitada no DMFC, uma vez que a excreção urinária de albumina está aumentada, devido a infecções crônicas e uso prolongado e repetido de aminoglicosídeos.<sup>(33)</sup> A neuropatia diabética é avaliada através da sensibilidade cutânea e reflexos tendinosos. No

DMFC, ela pode ser agravada pela deficiência de vitaminas lipossolúveis.<sup>(13)</sup>

Existem poucos relatos de complicações macrovasculares. Possíveis explicações incluem: baixa expectativa de vida, menor incidência de dislipidemia e hipertensão, ausência de obesidade e insulinopenia.<sup>(3,34)</sup> Não há recomendação para a triagem dessas complicações, embora seja indicado o perfil lipídico em jejum.<sup>(3)</sup>

### **Quadro clínico**

A idade média de início do DMFC situa-se entre 18-21 anos, acometendo 15-30% dos pacientes adultos.<sup>(1,33)</sup> Mais raramente, lactentes podem apresentar esta complicação.<sup>(35)</sup> Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do DMFC são o aumento da longevidade, sexo feminino, insuficiência pancreática exógena, homocigose para a mutação  $\Delta F508$ , infecções pulmonares, corticoterapia, nutrição enteral ou parenteral, e gravidez.<sup>(9,11,13)</sup>

O DMFC apresenta características tanto de DM1 como DM2.<sup>(2,3,9)</sup> O curso clínico é insidioso. Inicialmente ocorre hiperglicemia pós-prandial que evolui para hiperglicemia em jejum. Outras vezes a hiperglicemia só surge durante períodos de estresse.<sup>(3,12)</sup> A cetoacidose é infreqüente.<sup>(13,36)</sup> Além de poliúria, polidipsia e perda ponderal, sintomas clássicos do DM1, manifestações inespecíficas como redução da velocidade de crescimento, atraso no desenvolvimento puberal e declínio não explicado da função pulmonar sugerem o diagnóstico.<sup>(3)</sup> Algumas vezes, o diabetes pode ser a primeira manifestação da FC.<sup>(37)</sup> A perda ponderal, queda do índice de massa corpórea, e declínio da função pulmonar têm início até 4,5 anos antes do diagnóstico do diabetes.<sup>(3,25)</sup> Não se deve esperar pelo surgimento dos sintomas clássicos para se pensar no diagnóstico, uma vez que, ao atraso na instituição de medidas terapêuticas, se associa a maior morbidade.<sup>(34,38)</sup> A Tabela 1 compara o quadro clínico do DMFC com o DM1 e DM2.

### **Classificação**

As alterações no metabolismo da glicose no paciente com FC podem ser didaticamente classificadas em: 1) intolerância a glicose, 2) diabetes sem hiperglicemia em jejum, 3) diabetes com hiperglicemia em jejum; e 4) diabetes intermitente, ocorrendo durante períodos de infecção, hospitalizações, uso de nutrição enteral ou parenteral e corticoterapia.<sup>(2,3)</sup>

A prevalência média desses distúrbios em adultos com FC é a seguinte: Intolerância à glicose = 35%; DMFC sem hiperglicemia em jejum = 25%, e DMFC com hiperglicemia em jejum = 15%.<sup>(39)</sup>

## Diagnóstico

O diagnóstico dos variados graus de intolerância à glicose é baseado na glicemia em jejum ou no teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Embora a glicemia de jejum seja mais fácil de ser realizada, sua sensibilidade é baixa, porque, como visto, existem formas clínicas que não apresentam hiperglicemia em jejum.<sup>(3,30)</sup> Por isso, recomenda-se o teste de tolerância oral à glicose, como padrão ouro. Ele é realizado após a ingestão de 1,75 g/kg de glicose (máximo: 75 g), medindo a glicemia basal e após 2 h. Para realizar o teste, o paciente não deve estar sendo tratado com corticóide, nem ter tido infecções pulmonares agudas há pelo menos 1 mês.<sup>(3)</sup> Resultados anormais devem ser confirmados por um segundo exame, principalmente naqueles pacientes sem sintomatologia de diabetes.<sup>(40)</sup> Pacientes com glicemia em jejum  $\geq$  126 mg/dL não necessitam realizar o TTOG. A Tabela 2 mostra os critérios diagnósticos para DMFC e intolerância à glicose.

## Triagem

A triagem deve ser anual, com início a partir dos 6-10 anos, com um TTOG.<sup>(1,13,34)</sup> Ela também deve ser realizada, em qualquer faixa etária, quando da hospitalização para intercorrências agudas, uso de nutrição enteral ou parenteral (DMFC intermitente), perda ponderal inexplicada, ou sintomatologia de diabetes.<sup>(41)</sup>

A dosagem de hemoglobina glicosilada (HbA1c) não é um método apropriado para a triagem porque valores artificialmente baixos ou normais podem resultar de hiperglicemia intermitente ou do alto nível de renovação das células vermelhas devido a hipóxia, inflamação crônica e processos de glicação alterados.<sup>(3)</sup> A HbA1c, realizada trimestralmente, é útil para monitoração do DMFC já instalado.<sup>(11)</sup>

## Tratamento

O tratamento do DMFC visa o manejo da hiperglicemia, prevenção da hipoglicemia, otimização do estado nutricional e promoção da adaptação social e emocional.<sup>(28)</sup> A abordagem deve ser individualizada, com ênfase nos aspectos clínicos e de gravidade de cada caso, contando com equipe multidisciplinar. A

**Tabela 1** – Aspectos clínicos, epidemiológicos, etiológicos e terapêuticos do DMFC, DM1 e DM2. Adaptado de Dobson *et al.*, 2004<sup>(14)</sup> e Costa *et al.*, 2005.<sup>(3)</sup>

Características	DMFC*	DM1*	DM2*
Idade de início (anos)	~ 20	< 20	> 40
Prevalência	5-10% dos pacientes com FC*	0,5-0,7% da população geral	5-7% da população geral
Índice de massa corporal	Magro	Magro-Normal	Sobrepeso-Obesidade
Insulinopenia	Progressão para ↓↓↓	↓↓↓	↓ na primeira fase, possível progressão para ↓↓
Resistência insulínica	Normal ou ↑	Normal ou ↑	↑↑↑
Insuficiência pancreática exócrina	Sim	Não	Não
Autoimunidade	Não	Sim	Rara
Associação com HLA*	Não	Sim	Não
Depósito amilóide	Sim	Não	Sim
Cetoacidose	Rara	Sim	Rara
Complicações microvasculares	Sim	Sim	Sim
Complicações macrovasculares	Não (?)	Sim	Sim
Tratamento	↑ ingestão calórica; insulina; hipoglicemiantes orais de uso controverso.	Calorias adequadas para idade; insulina	Restrição calórica, hipoglicemiantes orais e/ou insulina.

\*FC: fibrose cística; DMFC: diabetes melito relacionado à fibrose cística; DM1: diabetes melito tipo 1; DM2: diabetes melito tipo 2; HLA: antígenos de histocompatibilidade.

**Tabela 2** – Critérios utilizados para diagnóstico e classificação do diabetes melito relacionado a fibrose cística.

Classificação	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia 2 h após TTOG (mg/dL)*
Tolerância normal à glicose	70-99	<140
Intolerância à glicose	100-125	140-199
DM sem hiperglicemia em jejum*	<126	≥200
DM com hiperglicemia em jejum	≥126	≥200
DM intermitente	≥ 126 durante infecções, nutrição enteral e uso de corticóides	≥ 200 durante infecções, nutrição enteral e uso de corticóides

\*TTOG: teste de tolerância oral à glicose; DM: diabetes melito. TTOG é desnecessário quando a glicemia em jejum já for diagnóstico de diabetes.

educação, conscientização e cooperação dos pais são elementos importantes no estabelecimento de uma relação de mútua confiança, visando à terapêutica precoce e correta.<sup>(27)</sup> Não existem recomendações específicas quanto ao tratamento do paciente com intolerância à glicose. A Tabela 3 sumariza as principais recomendações terapêuticas.

### Abordagem nutricional

A dieta deve ser balanceada, hipercalórica e hiperprotéica, com teor normal ou aumentado de lipídeos. As dietas restritivas são inapropriadas porque a desnutrição acarreta piora do estado geral, maior recorrência de infecções e aumento de morte precoce.<sup>(1)</sup> Em relação ao valor calórico, a oferta de 30-50% acima das recomendações diárias é necessária em virtude do gasto energético excessivo.<sup>(3)</sup> Quanto ao conteúdo protéico, a ingestão deve ser

2 a 3 vezes superior ao normal. As gorduras devem ser oferecidas sem restrição, no teor de 30-40%.<sup>(41)</sup> Vitaminas lipossolúveis (D, E, e A) estão indicadas na insuficiência pancreática, e vitamina K se houver hepatopatia.<sup>(13)</sup> Não há restrições à ingestão de sal e a ingestão de sódio situa-se, em média, acima de 4.000 mg/dia. A contagem de carboidratos está indicada, não com fins restritivos, mas como controle da ingestão de açúcares.<sup>(1)</sup> O plano alimentar deve incluir recomendações sobre manejo da dieta durante exercício, doenças e episódios de hipoglicemia.

Se o peso ou o desenvolvimento puberal não puder ser mantido através de dieta adequada ou com suplementação oral, deve-se avaliar a necessidade de dieta por sonda nasogástrica, gastrostomia ou jejunostomia.<sup>(13)</sup> A nutrição parenteral encontra-se reservada para doença grave, pancreatites ou pós-operatório abdominal.<sup>(13)</sup>

**Tabela 3** – Tratamento ambulatorial do diabetes melito e intolerância à glicose relacionados a fibrose cística. Adaptado de Moran, 2000.<sup>(41)</sup>

Recomendações	DMFC			Intolerância à glicose
	com hiperglicemia em jejum	sem hiperglicemia em jejum	intermitente	
Insulina	Sim	?	Sim: durante episódios de hiperglicemia	Não
Hipoglicemiantes orais	Não	?	Não	Não
Dieta	Hipercalórica, maior aporte de gordura e sódio, sem restrições de carboidratos	Evitar sobrecarga de carboidratos	Hipercalórica, maior aporte de gordura e sódio, sem restrições de carboidratos	Evitar sobrecarga de carboidratos
Glicemia capilar	4x/dia, todos os dias	4x/dia, 1 vez/mês	4x/dia, durante períodos de estresse	Não
Consulta com Endocrinologista	A cada 3 meses	Anual	Quando surgir hiperglicemia precipitada por estresse	Uma vez para educação e orientação. Outras vezes se necessário

### **Abordagem farmacológica**

Não existe consenso sobre a instituição de farmacoterapia de rotina para indivíduos com intolerância à glicose ou com DMFC sem hiperglicemia em jejum. Nestas situações, o uso de insulina é recomendado se houver sintomas de diabetes, ou declínio não explicado do peso corporal ou função pulmonar.<sup>(19)</sup> Alguns autores acreditam que eles possam se beneficiar do tratamento precoce e recomendam terapia ainda na fase do pré-diabetes.<sup>(42)</sup>

A insulina é o único tratamento farmacológico recomendado para os pacientes com DMFC e hiperglicemia em jejum.<sup>(19)</sup> O uso da insulina além de controlar a glicemia, melhora o estado nutricional e a função pulmonar.<sup>(1,42)</sup> A flexibilidade no regime de insulina é recomendada. A melhor opção parece ser o uso de insulina de ação rápida ou ultra-rápida (*e.g.*, Lispro, Aspart) antes das principais refeições, calculando sua dose de acordo com a contagem de carboidratos (1 unidade para cada 15-40 g de carboidrato). Devido às alterações na ingestão de alimentos, má-absorção intestinal e infecções repetidas, o uso de insulina de ação intermediária protamina neutra Hagedorn, e análogos de ação lenta (*e.g.*, Glargina, Detemir) não é indicado, ou, o é, em baixas doses, à noite, para pacientes com hiperglicemia em jejum.<sup>(8,41)</sup> Os pacientes em uso de nutrição enteral ou parenteral noturna necessitam de esquemas de insulina específicos para evitar hiperglicemia durante a infusão da dieta.<sup>(13)</sup> As doses de insulina também necessitam de ajustes durante infecções pulmonares, internamentos, febre e corticoterapia.<sup>(11)</sup> Nestas situações, os pacientes desenvolvem resistência insulínica, o que faz aumentar a dose da insulina naqueles que a usam regularmente, ou precipita hiperglicemia de jejum no DMFC intermitente ou no DMFC sem hiperglicemia em jejum. Pacientes hospitalizados que mantenham hiperglicemia em jejum por mais de 48 h necessitam de insulino-terapia até que sua condição melhore e a glicemia retorne a níveis normais.<sup>(28)</sup> A aquisição de controle glicêmico através do uso de bombas de infusão de insulina foi avaliada por outros autores, que não chegaram a uma recomendação formal quanto ao seu uso.<sup>(2)</sup> A monitoração contínua da glicemia sérica seria o método ideal para avaliar as variações da glicose. Contudo, este método, embora disponível, ainda é subutilizado devido à resistência dos pacientes em portar estes monitores. A deter-

minação periódica da glicemia sérica em jejum e pós-prandial é o método mais utilizado. Ela deve ser avaliada mais frequentemente durante infecções agudas e/ou uso de corticosteróides.<sup>(3)</sup> Os objetivos glicêmicos são: glicemias entre 70-140 mg/dL antes das refeições e 100-180 mg/dL pós-prandial.<sup>(12)</sup> Mais recentemente, o sistema de monitoração contínua de glicose tem permitido identificar variações glicêmicas relevantes e não aparentes na mensuração glicêmica convencional.<sup>(14)</sup>

Hipoglicemiantes orais não são recomendados para o tratamento do DMFC, a não ser no contexto de pesquisas médicas.<sup>(3,12)</sup> A sulfoniluréia, por aumentar a secreção de insulina, pode ser uma opção terapêutica nos diabéticos que ainda possuam função das células beta.<sup>(3)</sup> Seus efeitos colaterais incluem hipoglicemia, toxicidade hepática e inibição da função da CFTR por acreditar-se ser esta proteína um receptor para sulfoniluréias.<sup>(3)</sup> As glinidas, que também estimulam a secreção insulínica, podem ser uma escolha para pacientes sem hiperglicemia em jejum.<sup>(3)</sup> Seus principais efeitos adversos são hipoglicemias leves, distúrbios visuais transitórios e alterações gastrointestinais. Quando comparada à insulina lispro, a repaglinida foi menos eficaz em controlar a glicemia pós-prandial.<sup>(39)</sup> A metformina, cuja ação principal é reduzir a resistência insulínica, é contra-indicada por exacerbar as alterações gastrointestinais e aumentar o risco de acidose láctica em pacientes com insuficiência respiratória.<sup>(3,14)</sup> As tiazolinedionas, que também reduzem a resistência insulínica periférica, têm elevado índice de hepatotoxicidade, não sendo recomendadas.<sup>(14)</sup> A acarbose apesar de reduzir a glicemia pós-prandial está associada a efeitos adversos gastrointestinais.<sup>(3,14)</sup>

### **Conclusão**

O DMFC é uma importante complicação da FC. Ele é causado principalmente por insulino-penia. Entretanto, a resistência insulínica também está envolvida. Pacientes do sexo feminino, homozigotos pra  $\Delta F508$ , e portadores de insuficiência pancreática grave têm maior risco de desenvolver esta complicação. O declínio da função pulmonar é mais acelerado nos pacientes intolerantes à glicose, do que naqueles com metabolismo glicêmico normal. A diminuição da sobrevida e aumento da morbi-mortalidade faz com que o diagnóstico precoce seja fundamental. Como seu início é

muitas vezes insidioso, ressalta-se a importância de observar sintomas sugestivos de DMFC, como piora da função pulmonar, perda ponderal significativa e queda do estado geral. As complicações microvasculares estão associadas à duração da enfermidade e controle glicêmico. O risco de complicações macrovasculares é baixo. A triagem através do TTOG é realizada anualmente, a partir da idade dos 6-10 anos. Através deste teste os pacientes são classificados como tendo resposta normal à glicose, intolerância à glicose, e DMFC com e sem hiperglicemia em jejum. A terapêutica com insulina é a abordagem farmacológica de escolha para o DMFC com hiperglicemia em jejum. Hipoglicemiantes orais não são indicados. A hipoglicemia e a cetoacidose são raramente observadas. O acompanhamento multidisciplinar tem papel fundamental na adesão e melhora clínica destes pacientes.

## Referências

- Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):209-22.
- Spence C. Cystic fibrosis-related diabetes: practice challenges. *Paediatr Nurs*. 2005;17(2):23-6.
- Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2005;31(3 pt 1):221-32.
- Rozov T, Cunha MT, Nascimento O, Quittner AL, Jardim JR. Validação lingüística dos questionários de qualidade de vida em fibrose cística. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(2):151-6.
- Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132(4):589-95.
- Alvarez AE, Ribeiro AF, Hessel G, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Cystic fibrosis at a Brazilian center of excellence: clinical and laboratory characteristics of 104 patients and their association with genotype and disease severity. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5):371-9.
- Mickle JE, Cutting GR. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med*. 1998;19(3):443-58.
- Hadjiliadis D, Madill J, Chaparro C, Tsang A, Waddell TK, Singer LG, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant*. 2005;19(6):773-8.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146(5):681-7.
- Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T, et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Euro J Endocrinol*. 2003;149(1):53-9.
- Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Pediatr Resp Rev*. 2001;2(3):253-9.
- Castellanos RB, Blanco AC, García EG, Cañadell MG, Torres JFM, Calvo MTM. Consensus on the diagnosis and management of changes in carbohydrate metabolism in cystic fibrosis. *An Esp Pediatr*. 2000;53(6):573-9.
- Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2003;20(6):425-36.
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency. *J R Soc Med*. 2004;97 Suppl 44:S26-S35.
- Jensen P, Johansen HK, Lanng S, Hoybi N. Relative increase in IgG antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* 60-kDa GroEL in prediabetic patients with cystic fibrosis. *Pediatr Res*. 2001;49(3):423-8.
- Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall MO, Madsen HO, Schwartz M, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. 1993;82(2):150-4.
- Moran A. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis-related diabetes. *Curr Diab Rep*. 2002;2(2):111-5.
- Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1991;118(5):715-23.
- Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: Why should patients be screened? *J Pediatric*. 2003;142(2):97-9.
- Castro FA, Fernandes MI, Junior RM, Foss MC. Study of the frequency of diabetes mellitus and glucose intolerance in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(4):321-6.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
- Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF- $\alpha$  antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes*. 1996;45(7):881-5.
- Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanism of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(5):E1022-8.
- Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(4):787-800, ix.
- 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 Resp Crit Care Medicine*. 2000;162(3 Pt 1):891-5.
- 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(8):849-53.
- Rozov T. Mucoviscidose (Fibrose Cística do Pâncreas). In: Rozov T, editor. *Doenças Pulmonares em Pediatria*. São Paulo: Atheneu; 1999. p. 443-59.
- Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Adolesc Med*. 2002;13(1):145-59, vii-viii.
- Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, et al. Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):421-6.
- Azzopardi K, Lowes L. Management of cystic fibrosis-related diabetes in adolescence. *Br J Nurs*. 2003;12(6):359-63.
- Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui LC, et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(2):128-32.

32. Scott AI, Clarke BE, Healy H, D Emen M, Bell SC. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes: a case report. *JOP*. 2000;1(4):208-10.
33. Dobson L, Stride A, Bingham C, Elworthy S, Sheldon CD, Hattersley AT. Microalbuminuria as a screening tool in cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol*. 2005;39(2):103-7.
34. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2141-4.
35. Lombardi F, Raia V, Spagnuolo MI, Nugnes R, Valério G, Ciccarelli G, et al. Diabetes in an infant with cystic fibrosis. *Pediatric Diabetes*. 2004;5(4):199-201.
36. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child*. 2002;87(5):430-1.
37. Starkman F, Das S. Cystic fibrosis presenting as new onset diabetes mellitus in adolescent twins. *Pediatr Diabetes*. 2004;5(2):99-101.
38. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis E. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest*. 2004;126(4):1215-24.
39. Moran A, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following pre-meal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(10):1706-10.
40. Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in cystic fibrosis. *Eu Respir J*. 2005;25(4):715-17.
41. Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr Diabetes*. 2000;1(1):41-8.