

ORIGINAL

Monitorización continua de glucosa para cribado de alteraciones hidrocarbonadas en fibrosis quística

M. Martín-Frías^{a,*}, A. Lamas Ferreiro^b, E. Colino Alcol^a, M.A. Álvarez Gómez^a,
R. Yelmo Valverde^a y R. Barrio Castellanos^a

^aUnidad de Diabetes Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad Alcalá de Henares, Madrid, España

^bUnidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido el 8 de septiembre de 2008; aceptado el 17 de octubre de 2008

PALABRAS CLAVE

Monitorización
continua de glucosa;
Alteración
hidrocarbonada;
Cribado;
Fibrosis quística

Resumen

Introducción: las alteraciones hidrocarbonadas (AHC) en fibrosis quística (FQ) suelen ser asintomáticas pero conllevan gran morbilidad. Su diagnóstico precoz puede prevenir el deterioro del estado nutricional y de la función pulmonar (FP).

Objetivos: comparar los resultados de la monitorización continua de glucosa (CGMS) con los de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) en pacientes con FQ. Evaluar la utilidad de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) para el diagnóstico precoz de AHC. Analizar los cambios del estado nutricional y función pulmonar al diagnóstico de AHC.

Pacientes y métodos: en 13 pacientes púberes (7 varones) con FQ y AHC, diagnosticada por SOG, implantamos CGMS. Analizamos: edad, sexo, mutación relacionada con FQ, insuficiencia pancreática exocrina, HbA_{1c} (%), glucemia en ayunas y 2 h tras SOG. En el CGMS valoramos: glucosa global, en ayunas y posprandial, y excursiones de glucosa > 140 mg/dl. Además, comparamos el estado nutricional (índice de masa corporal) y la FP (capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en el primer segundo) en ese momento y en el año previo.

Resultados: media de edad al diagnóstico de AHC de 16,4 años (11-22); 11 pacientes tenían mutación $\Delta F508$. Todos tenían insuficiencia pancreática exocrina. Cumplían criterios de diabetes 1/13 con SOG y 7/13 (53,8%) con CGMS. Se evidenció una declinación del estado nutricional y/o de la FP en el 77%. Sólo 4 pacientes tenían HbA_{1c} patológica.

Conclusiones: el CGMS detecta mejor la diabetes relacionada con FQ que la SOG. La presencia de AHC tiende a relacionarse con un empeoramiento nutricional y/o de FP. La HbA_{1c} no permite el diagnóstico precoz de AHC en FQ.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.martin.sg@hotmail.com (M. Martín-Frías).

KEYWORDS

Continuous glucose monitoring;
Glucose disorders;
Screening;
Cystic fibrosis

Continuous glucose monitoring system in the screening of glucose disorders in cystic fibrosis**Abstract**

Background: Diabetes mellitus (DM) is an increasing complication of cystic fibrosis (CF). It is associated with enhance morbidity. Continuous glucose monitoring system (CGMS) could detect glucose disorders earlier than other screening tests usually used.

Aims: To compare oral glucose tolerance test (OGTT), HbA_{1c} and CGMS in patients with CF and recent disorders of glucose homeostasis and to analyse changes in nutritional status and/or pulmonary function.

Patients and methods: Thirteen patients with CF (11–22 years, 7 males) were studied using OGTT, HbA_{1c} and CGMS. All of them had newly diagnosed glucose disturbances. They were not receiving steroid therapy or had an underlying illness. In all subjects we compared: HbA_{1c} levels (%), fasting and 2-hours glucose OGTT (mg/dl) and glucose CGMS values (overall, fasting, 2-hours post mean-meals and excursions > 140 mg/dl at any time). Furthermore, body mass index, forced expiratory volume in the first second (%) and forced vital capacity (%) were evaluated in the previous year and at the time of the study. We also analysed exocrine pancreatic function and CF-mutation.

Results: Mean age at diagnosis of glucose disturbance was 16.4 years. All patients had insufficient exocrine pancreatic function and 11/13 presented Δ F508 CF-mutation. Only one patient was diagnosed with DM using OGGT and 7/13 (53.8%) with CGMS. A total 77% of patients had poor nutritional status and/or pulmonary function at time of diagnosing the glucose disorder. Only 4 patients had abnormal HbA_{1c} levels.

Conclusions: CGMS allows a better detection of glucose disorders than OGTT. Glucose homeostasis abnormalities are associated with a decrease in nutritional status and/or pulmonary function. HbA_{1c} does not aid in the early diagnose of glucose disorders.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La alteración del metabolismo hidrocarbonado (AHC) es una complicación evolutiva en los pacientes con fibrosis quística (FQ), y su máxima expresión es la diabetes (DRFQ). Estas alteraciones conllevan una gran morbimortalidad y tienen una repercusión negativa en la calidad de vida de los pacientes^{1,2}. En la actualidad, el mejor conocimiento de la FQ y el tratamiento multifactorial en unidades especializadas han aumentado su esperanza de vida y con ello la prevalencia de las AHC^{3,4}, que suelen aparecer al final de la segunda década de la vida². Se consideran factores de riesgo para su desarrollo: la edad, el sexo femenino, la presencia de insuficiencia pancreática exocrina y de la mutación Δ F508^{5,6}. Es importante su diagnóstico y el tratamiento precoz, ya que su presencia se asocia con un empeoramiento del estado nutricional y/o de la función pulmonar (FP)⁶, así como una elevada morbimortalidad; todo ello es mejorable con un buen control metabólico^{7,8}. No obstante, a pesar de las evidencias acerca de la influencia del control de las AHC en la evolución de la FQ, en el momento actual no hay consenso en cuanto a la actitud terapéutica a tomar en las fases precoces de estas AHC^{9,10}.

Debido a que la AHC, inicialmente, suele ser asintomática^{9,11}, es necesario realizar un cribado anual mediante el test de sobrecarga oral de glucosa (SOG) a partir de los 10 años de edad y/o cuando haya comenzado la pubertad^{9,10}. Tanto la alteración de la glucemia en ayunas como de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) son eventos tardíos⁹.

Hasta ahora, la realización de una SOG era el método más sensible para detectar la AHC¹². Sin embargo, en la actualidad contamos con sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial (CGMS, Medtronic Minimed, Northridge, CA) que son capaces de detectar un mayor número de fluctuaciones de glucosa en la vida diaria. Distintos estudios^{13–15} han demostrado una buena correlación entre las cifras de glucosa intersticial y la glucemia capilar y venosa, tanto en sujetos sanos como en personas con diabetes; esta correlación también se ha confirmado en pacientes con FQ¹⁶. Esta técnica de monitorización de glucosa puede permitir detectar más tempranamente las AHC con el objetivo de iniciar un tratamiento precoz. Aunque en la actualidad no hay mucha experiencia en la utilización del CGMS en FQ, algunos autores defienden su uso^{17–20}.

El objetivo principal del estudio es evaluar la utilidad del CGMS para la detección precoz de las AHC, en especial la diabetes, en pacientes con FQ. Como objetivos secundarios nos planteamos analizar las modificaciones del estado nutricional y de la FP en el momento del diagnóstico de la AHC respecto al año previo y determinar si la HbA_{1c} es un buen predictor de DRFQ.

Pacientes y métodos

Durante los años 2004–2007 se realizaron, en la unidad de fibrosis quística, 50 SOG en 41 pacientes de edades

comprendidas entre los 10 y los 22 años. Ninguno presentaba enfermedad intercurrente ni recibía tratamiento esteroideo sistémico. En 16 pacientes se evidenció una AHC no detectada previamente. De éstos, 13 aceptaron la CGMS. Los pacientes y/o sus padres dieron el consentimiento informado para participar en el estudio.

Definimos AHC según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes²¹, también aplicables a los enfermos con FQ²². Según estos criterios, se considera alteración de la glucemia en ayunas cuando ésta está en 100–125 mg/dl; alteración de la tolerancia a la glucosa cuando la glucemia a las 2 h de la SOG es de 140–199 mg/dl, y diabetes cuando la glucemia en ayunas es ≥ 126 mg/dl y/o la glucemia a las 2 h de la SOG es ≥ 200 mg/dl.

En cada paciente se valoró: edad al diagnóstico de la FQ (en meses), edad al diagnóstico de la AHC (en años), sexo, alteración genética relacionada con FQ y función pancreática exocrina. En el momento del estudio y en el año anterior se analizó: el estado nutricional mediante el índice de masa corporal (IMC) en desviaciones estándar (IMC en DE)²³ y la FP mediante la capacidad vital forzada (CVF, %) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁, %); se utilizó el valor en porcentaje sobre el teórico. Entendemos por empeoramiento del estado nutricional y/o de la función pulmonar la caída de los valores de DE del IMC, de la CVF y/o del FEV₁ (%), en cualquier cuantía, al comparar las cifras del momento del diagnóstico de la AHC con las del año previo. Para analizar estas variables cuantitativas, realizamos un análisis estadístico con el programa SPSS, versión 15.0. Asumiendo que nuestra muestra no era normal, utilizamos la prueba de la U de Mann-Whitney y la prueba de Wilcoxon para pruebas no paramétricas con nivel de significación estadística $p < 0,05$. Para definir las variables usamos la mediana, con el rango intercuartílico (percentil 25-75) como medida de dispersión.

En cada paciente se hizo un test de SOG (1,75 g/kg glucosa [máximo de 75 g]) y una monitorización continua de glucosa intersticial (CGMS-Medtronic Minimed). Ésta se realizó de forma ambulatoria después de instruir correcta-

mente en su manejo a los enfermos y sus familiares. La monitorización se realizó mediante un sensor que quedaba insertado en la zona glútea, durante un periodo mínimo de 4 días. Para el calibrado del sensor, se introdujeron cuatro determinaciones de glucemia capilar al día. Durante los días de monitorización, el paciente rellenó un diario especificando la ingesta de hidratos de carbono y el ejercicio realizado. Finalizada la monitorización, los datos se descargaron por medio del programa informático del sistema. De estos datos, analizamos la media y los intervalos de los valores de glucosa: global, en ayunas y posprandial (2 h tras desayuno, comida y cena); además, las excursiones de glucosa > 140 mg/dl en cualquier momento del día (en número absoluto y en porcentaje respecto al tiempo total de la monitorización). Dichos valores los comparamos con las glucemias basales y a las 2 h de la SOG. Además, los relacionamos con las concentraciones de HbA_{1c} de cada paciente (valor normal, $5,3 \pm 0,3$, HPLC Menarini).

Resultados

La mediana de edad al diagnóstico de FQ es 9 (intervalo, 3-15) meses y al diagnóstico de la AHC es de 15,2 (14–19,2) años; 7 (53,8%) de los 13 pacientes son varones. El 84,6% presentan la mutación $\Delta F508$ (el 46,1% en homocigosis). Todos tienen insuficiencia pancreática exocrina. Ningún paciente refería clínica cardinal de diabetes. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

En el análisis retrospectivo, objetivamos un empeoramiento en el último año, aunque no estadísticamente significativo, del estado nutricional (IMC en DE) en el 66,6% de los pacientes, de la FP (CVF y/o FEV₁) en el 58,3% y de ambos en el 20,7% ([tabla 1](#)). Cuando dividimos a la muestra en 2 subgrupos, según los resultados de la monitorización con CGMS, y comparamos la evolución de estas variables entre los subgrupos, apreciamos en aquellos pacientes en los que se detectó diabetes un mayor deterioro de los tres parámetros, pero sin significación estadística ([tabla 2](#)).

Tabla 1 Características generales de los pacientes

n	Sexo	Mutación	IPE	Edad diagnóstico FQ (meses)	IMC en DE		CVF/FEV ₁ (%)	
					-1 año	actual	-1 año	actual
1	M	$\Delta F508/\Delta F508$	Sí	3	+0,6	+0,9	97/90	85/81
2	V	G546/Q890X	Sí	2	+2,9	+1,7	117/107	119/111
3	M	$\Delta F508/2183AA-G$	Sí	15	-1,9	-2,3	63/60	58/53
4	V	$\Delta F508/?$	Sí	9	-0,8	-0,8	132/125	126/120
5	M	$\Delta F508/\Delta F508$	Sí	14	-1,1	-1,8	63/45	63/49
6	V	$\Delta F508/\Delta F508$	Sí	12	-1,3	-1,6	71/48	58/30
7	V	$\Delta F508/Q890X$	Sí	3	-1,3	-1,2	79/55	104/73
8	M	N1303/N1303	Sí	5	-0,4	-0,5	73/57	75/65
9	M	$\Delta F508/?$	Sí	15	+0,1	-0,1	62/45	70/53
10	V	$\Delta F508/\Delta F508$	Sí	24	+0,09	-0,2	116/115	114/111
11	V	$\Delta F508/\Delta F508$	Sí	4,5	-1,7	-1,6	75/66	77/77
12	M	$\Delta F508/2183AA-G$	Sí	1	-0,6	-0,5	102/91	99/101
13	V	$\Delta F508/\Delta F508$	Sí	15	-0,7	-0,8	86/81	69/60

CVF: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FQ: fibrosis quística; IMC en DE: índice de masa corporal en desviaciones estándar; IPE: insuficiencia pancreática exocrina; M: mujer; V: varón; ?: mutación desconocida.

Tabla 2 Evolución del estado nutricional y de la función pulmonar

	IMC (DE)			CVF (%)			FEV ₁ (%)		
	-1 año	Actual	p	-1 año	Actual	p	-1 año	Actual	p
Global	-0,7 (-1,3; 0,09)	-0,8 (-1,6; -0,1)	0,08	79 (67; 109)	77 (66; 109)	0,3	66 (51; 99)	73 (53; 106)	0,8
Sin DRFQ	-0,3 (-1,2; 0,2)	-0,5 (-1,6; 0,1)	0,5	86 (62; 120)	81 (68; 117)	0,5	78 (45; 117)	79 (52; 113)	0,8
DRFQ	-0,7 (-1,3; -0,4)	-0,8 (-1,6; -0,5)	0,1	79 (71; 102)	75 (58; 104)	0,4	60 (55; 91)	65 (53; 101)	0,9
p	0,5	0,6		0,9	0,4		0,7	0,4	

DRFQ: diabetes relacionada con la fibrosis quística; CVF: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IMC en DE: índice de masa corporal en desviaciones estándar.
Variables definidas con la mediana y el rango intercuartílico (percentiles 25 y 75).

Tabla 3 Resultados de la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) y de la sobrecarga oral de glucosa (SOG)

n	Edad diagnóstico de AHC (años)	HbA _{1c} (%)	Glucemias SOG, basal/2 h (mg/dl)	Valores glucemia tras SOG ≥200 mg/dl (minuto)	Diagnóstico SOG
1	22,5	5,6	106/128	Sí (60)	AGA
2	11,6	5,7	100/133	Sí (30)	AGA
3	19,2	5,9	104/172	No	AGA+ATG
4	17,7	5,1	85/177	Sí (60, 90)	ATG
5	20,9	5,6	89/180	No	ATG
6	19,2	7	115/240	Sí (60, 90)	DRFQ
7	17,4	6,6	85/182	Sí (60, 90)	ATG
8	13,7	5,9	92/144	No	ATG
9	14,4	5,5	86/153	Sí (60)	ATG
10	15	5,8	92/196	No	ATG
11	15,2	6	105/178	Sí (60, 90)	AGA+ATG
12	15,2	5,4	94/157	Sí (60, 90)	ATG
13	11,2	6	97/196	No	ATG

AGA: alteración de glucemia en ayunas; AHC: alteración hidrocarbonada; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

En la SOG (tabla 3) encontramos: alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG) en el 76,9% de los pacientes, alteración de la glucemia en ayunas (AGA) en el 38,4% y diabetes en un único paciente (7,6%). Hay que señalar que en 8 de los 13 pacientes se evidencian glucemias ≥ 200 mg/dl en momentos intermedios de la curva de glucemia. Detectamos concentraciones de HbA_{1c} patológicas en 4 (30,7%) pacientes.

No hubo complicaciones durante la monitorización continua de glucosa. Ésta se mantuvo una media de 6,8 (4–10) días. Los resultados de CGMS quedan expuestos en la tabla 4. Encontramos una glucosa media global alterada en el 91,6% de los pacientes, en 2 de ellos en rango de diabetes.

Según el análisis de la glucosa posprandial en el CGMS: el 16,6% de los pacientes presentan cifras patológicas del valor de glucosa media; 12 de los 13 pacientes tienen valores patológicos teniendo en cuenta el valor máximo del rango (el 50% ATG, y el 41,6% diabetes).

En el análisis de la glucosa en ayunas durante el CGMS, al valorar el valor medio, el 65% de los sujetos cumplen criterios de AGA y ninguno presenta concentraciones de glucosa en el rango de diabetes. Sin embargo, teniendo en

cuenta el valor máximo del rango, todos los pacientes, en algún momento de la monitorización, tienen cifras por encima de la normalidad; en el 30,7% de ellos está en el rango de diabetes.

La figura 1 muestra los resultados del CGMS de 2 pacientes diagnosticados de ATG con la SOG, en los que se evidencia una diferencia clara en las fluctuaciones de glucosa durante la monitorización.

Discusión

En los consensos internacionales el diagnóstico de la AHC en los pacientes con FQ se basa en la glucemia en ayunas o en la SOG^{9,10,24}. En la actualidad, los sistemas de monitorización continua de glucosa pueden permitir la búsqueda de un diagnóstico más precoz, con la ventaja de que la valoración se realiza en condiciones de la vida habitual de los pacientes^{17–19}.

Con el estudio con CGMS hemos detectado un mayor número de valores patológicos de glucosa en comparación

Tabla 4 Resultados de la monitorización continua de glucosa (CGMS)

n	Días n°	Total registros n°	Glucosa global media (mg/dl)	Glucosa ayunas		Glucosa posprandial		Excursiones > 140 mg/dl		Diagnóstico CGMS
				media	(rango)	media	(rango)	n°	duración (%)	
1	5	1.107	101	102	96-108	103	78-153	1	1	AGA+ATG
2	8	1.995	112	112	95-140	116	63-226	20	8	DRFQ
3	8	1.969	134	104	85-111	143	57-249	25	29	DRFQ
4	7	1.700	86	88	78-105	83	59-117	0	0	AGA
5	4	818	120	100	78-107	116	91-162	15	13	AGA+ATG
6	7	1.437	139	112	72-110	134	88-260	27	38	DRFQ
7	5	1.097	125	116	85-130	149	67-244	12	28	DRFQ
8	4	853	108	121	98-168	110	57-154	9	7	DRFQ
9	8	1.831	103	96	79-110	105	64-188	9	3	AGA+ATG
10	8	1.987	100	86	72-101	104	65-195	8	4	AGA+ATG
11	7	1.582	110	108	86-123	113	69-176	15	10	AGA+ATG
12	8	2.009	112	92	56-108	118	73-201	22	12	DRFQ
13	10	2.373	104	109	83-166	103	83-180	8	6	DRFQ

AGA: alteración de la glucemia en ayunas; ATG: alteración de la tolerancia a la glucosa; DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

Valores de glucosa expresados en mg/dl.

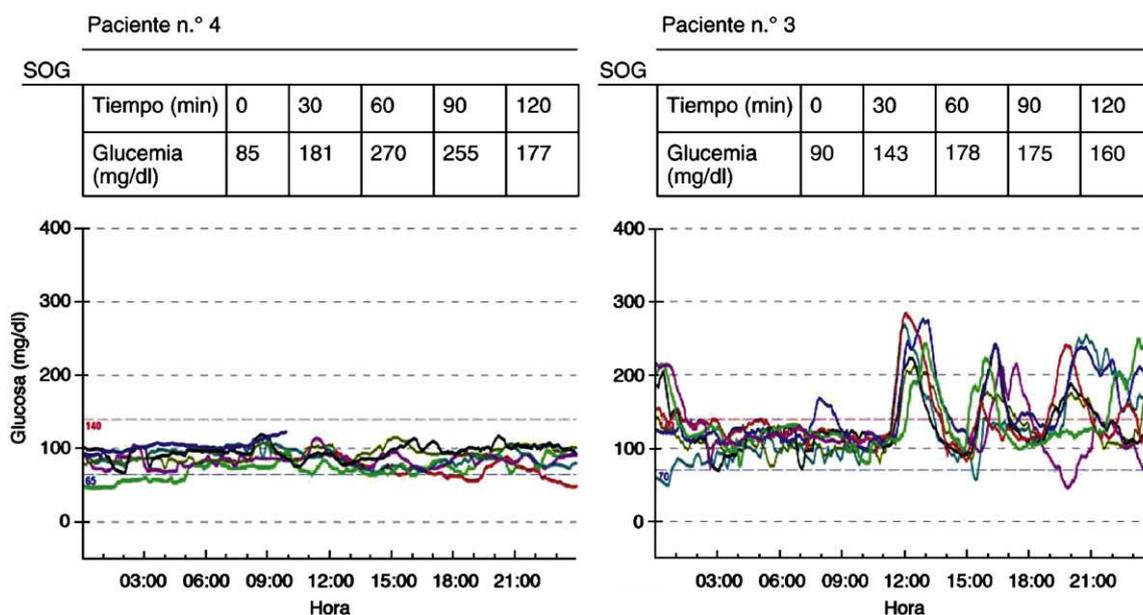


Figura 1 Comparación de la sobrecarga oral de glucosa (SOG) y el sistema de monitorización continua de glucosa (CGMS) en dos pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa.

con los resultados del test de SOG y, sobre todo, nos ha permitido el diagnóstico más precoz de diabetes; hallazgos similares han sido obtenidos por otros autores¹⁷⁻²⁰. Aún no hay consenso sobre su significación clínica y la actitud terapéutica a seguir^{9,10,12,25}.

Sería importante conocer las fluctuaciones de glucosa durante las 24h en pacientes con FQ, tanto en el caso de normalidad como de alteración hidrocarbonada tras SOG. Hay pocos estudios mediante CGMS en pacientes con FQ y normalidad hidrocarbonada^{17,19}. Los datos obtenidos mediante CGMS demuestran que las determinaciones convencionales del test de SOG subestiman las AHC en los pacientes con FQ^{17,19,20,25}.

En nuestro estudio también hemos constatado que la HbA_{1c} no es buen parámetro para el diagnóstico precoz de la AHC en la FQ^{20,26}.

Además, en nuestros pacientes hemos evidenciado la existencia de insuficiencia pancreática exocrina y la presencia frecuente de la mutación $\Delta F508$, conocidos ya como factores de riesgo de AHC en los pacientes con FQ^{5,6}. Sin embargo, no hemos encontrado el predominio del sexo femenino descrito en dichos estudios.

El hecho de que la mayoría de nuestros pacientes con AHC tengan menos de 18 años apoya la necesidad de realizar el cribado de la AHC desde el inicio de la segunda década de la vida, como establecen los consensos existentes^{9,10}.

En más de la mitad de los pacientes hemos evidenciado un deterioro del estado nutricional y/o de la FP, sin causa aparente, en el momento del diagnóstico de la AHC respecto al año previo. Este deterioro debe ser considerado como un signo de alerta para descartar activamente la AHC en la FQ^{7,11,27,28}.

Como ya se ha descrito en pacientes con FQ antes del diagnóstico de la diabetes²⁹, hemos detectado hipoglucemias bioquímicas, asintomáticas, durante la monitorización continua de glucosa. Éstas, posiblemente, son debidas a una secreción inadecuada de insulina, pero su etiología no está totalmente esclarecida.

En conclusión, en los pacientes con FQ la monitorización continua de glucosa es un método más sensible que la SOG para detectar precozmente las AHC, y especialmente la diabetes; pero todavía no está admitida su utilización como prueba de cribado. La determinación de la HbA_{1c} no permite un diagnóstico precoz de las AHC en estos pacientes. Finalmente, ante un empeoramiento del estado nutricional y/o la función pulmonar sin causa aparente, se debe descartar la presencia de AHC.

Se precisan estudios con un mayor número de sujetos, y realizar la monitorización continua de glucosa a pacientes con FQ y normalidad de la SOG, para determinar si en la FQ se debe modificar el método de cribado y/o los criterios diagnósticos de alteración hidrocarbonada. Es importante, asimismo, evaluar la repercusión clínica de la detección y el tratamiento precoz de dichas alteraciones.

Bibliografía

- Gelfand IM, Eugster EA, Haddad NG. Infancy-onset cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2593-4.
- Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med*. 2003;20:425-36.
- Lanng S, Thorsteinnsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: a ten-year prospective study. *Diabetologia*. 2000;43:107A.
- Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr*. 1999;88:389-93.
- Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Harms HK, Von der Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. *J Pediatr*. 1995;127:441-3.
- Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146:681-7.
- Tofé S, Moreno JC, Máiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R. Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2005;152:241-7.
- Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3:209-22.
- Barrio R, Cos A, García E, Gussinye M, Merino J, Muñoz M. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Esp Pediatr*. 2000;53:573-9.
- O'Riordan SMP, Robinson PD, Donaghue KC, Moran A. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2008. Management of cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2008;9:338-44.
- Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a mayor co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2005;31:221-32.
- Moran A. Cystic fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatric Diabetes*. 2000;1:41-8.
- Bantel JP, Thomas W. Glucose measurement in patients with diabetes mellitus with dermal interstitial fluid. *J Lab Clin Med*. 1997;130:436-41.
- Mastrototaro J. The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1999;12:751-8.
- Aalders AL, Schmidt FJ, Schoonen AJ, Broek IR, Maessen AG, Doorenbos H. Development of a wearable glucose sensor; studies in healthy volunteers and in diabetic patients. *Int J Artif Organs*. 1991;14:102-8.
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2003;26:1940-1.
- Franzese A, Valerio G, Buono P, Spagnuolo MI, Sepe A, Mozzillo E, et al. Continuous glucose monitoring system in the screening of early glucose derangements in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008;21:109-16.
- Jefferies C, Solomon M, Perlman K, Swezey N, Daneman D. Continuous glucose monitoring in adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147:396-8.
- Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. 2004;21:691-6.
- O'Riordan S, Roche E, George E, Hoey H, Costigan C. Continuous glucose monitoring enhances the detection of cystic fibrosis related diabetes in children with cystic fibrosis. *Diabetologia*. 2007;50(Suppl 1:OP32,0190):S84.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:S5-S10.
- Mueller-Brandes C, Holl RW, Nastoll M, Ballmann M. New criteria for impaired fasting glucose and screening for diabetes in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25:715-7.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sanchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto sobre crecimiento y desarrollo F. Orbegozo. Madrid: Garsi; 1998.
- Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:61-73.
- Costa M, Potvin S, Hammana I, Malet A, Berthiaume Y, Jeanneret A, et al. Increased glucose excursion in cystic fibrosis and its association with a worse clinical status. *J Cyst Fibros*. 2007;6:376-83.
- Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA_{1c} is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2000;23:126.
- Schaedel C, De Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfält R, Lindblad A, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;33:483-91.
- 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*. 2000;162:891-5.
- Battezzati A, Battezzati PM, Costantini D, Seia M, Zazzaron L, Russo MC, et al. Spontaneous hypoglycaemia in patients with cystic fibrosis. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:369-76.