

DIABETES RELACIONADO À FIBROSE CÍSTICA

 <https://doi.org/10.56238/sevened2025.020-017>

Bianca Magalhães Ferrão
bianca.mferrao@gmail.com

RESUMO

Introdução: O Diabetes Relacionado à Fibrose Cística (DRFC) é classificado como um tipo específico de diabetes por doença do pâncreas exócrino. Estima-se que 15-30% dos adultos com Fibrose Cística (FC) desenvolvem a DRFC, sendo o risco de Diabetes Mellitus (DM) na FC 20 vezes maior do que na população geral. Embora não seja altamente prevalente como o DM tipo 1 e DM tipo 2, o diagnóstico e o tratamento precoces do DRFC também são fundamentais para prevenir complicações e diminuir a morbimortalidade dos pacientes portadores dessa doença. **Objetivo:** Realizar uma revisão de literatura sobre o DM como comorbidade da Fibrose Cística. **Métodos:** Revisão de literatura por meio de pesquisa dos termos “Cystic fibrosis”, “Diabetes” do PubMed e Scielo dos artigos mais relevantes dos últimos 15 anos. **Resultados e Discussão:** O DRFC é a comorbidade extrapulmonar mais comum em pessoas com FC. Os principais fatores de risco são o sexo feminino e o avanço da idade. O DRFC está associado ao aumento da frequência de exacerbações pulmonares, maior redução da função pulmonar e pior estado nutricional. Variantes genéticas no gene CFTR causam a despolarização das células β , interferindo na liberação da insulina e causando hiperglicemia pós-prandial; diminuição do volume das ilhotas; aumento das concentrações de proteínas no ducto pancreático, levando a sua obstrução; estresse oxidativo, entre outros efeitos. Portanto, pode-se desenvolver apenas hiperglicemia pós-prandial, DRFC sem hiperglicemia em jejum e DRFC com hiperglicemia em jejum, podendo-se alternar entre essas categorias. A triagem da DRFC é recomendada anualmente a partir dos 10 anos de idade em pacientes portadores de FC. O exame mais utilizado para triagem e diagnóstico é o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG). O tratamento é multidisciplinar, baseado na insulinoterapia e, além disso, é recomendado a dieta hipercalórica. **Conclusão:** Em pacientes portadores da DRFC, as complicações, principalmente as exacerbações pulmonares, são mais frequentes. O diagnóstico é desafiador pelo perfil dinâmico da glicemia nestes pacientes e, até o momento, não há pontos de corte específicos para o DRFC, sendo utilizados os parâmetros de diagnóstico baseados em dados de adultos com DM tipo 2.

Palavras-chave: Diabetes Mellitus; Fibrose Cística; Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística; Teste Oral de Tolerância à Glicose.

1 INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crônica caracterizada por incapacidade do pâncreas de produzir insulina ou defeitos na ação da insulina resultando em um quadro de hiperglicemia persistente¹. Em uma revisão de literatura entre os anos 1990 e 2016, a prevalência de diabetes foi estimada em 451 milhões de diabéticos; entretanto, metade da população com diagnóstico de DM, ao redor de 224 milhões de adultos, não foi diagnosticada².

Mais de 90% dos casos de Diabetes Mellitus são do Tipo 2. O Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) ocorre quando há resistência à ação da insulina o que leva a maior produção de glicose no fígado, diminuição da captação da glicose do músculo e tecido adiposo e disfunção das células beta do pâncreas⁴. O Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) corresponde a 5 a 10% dos casos. O DM1 é caracterizado pela deficiência absoluta de produção de insulina por uma destruição autoimune das células pancreáticas do tipo β ⁵. O Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), por sua vez, ocorre pelo aumento dos hormônios hiperglicemiantes da gravidez que são o lactogênio placentário, cortisol, estrógeno e progesterona⁶.

O DM, ainda, possui outros tipos específicos decorrentes de variações genéticas como o Diabetes Tipo MODY e Diabetes Lipoatrófico. As endocrinopatias; fármacos ou produtos químicos; síndromes genéticas podem desencadear alterações metabólicas e, conseqüentemente, o DM. Por fim, doenças do pâncreas exócrino como neoplasias, pancreatites e fibrose cística também podem causar DM⁷. Dessa forma, o Diabetes Relacionado à Fibrose Cística (DRFC) é classificado como um tipo específico de diabetes por doença do pâncreas exócrino e, geralmente, manifesta-se entre 15 e 21 anos de idade. Estima-se que 15-30% dos adultos com Fibrose Cística (FC) desenvolvem a DRFC, sendo o risco de DM na FC 20 vezes maior do que na população geral^{8, 9}.

Nesse trabalho, realizamos uma revisão sobre o DRFC que, embora não seja altamente prevalente como o DM1 e DM2, seu diagnóstico e tratamento precoces também são fundamentais para prevenir complicações e diminuir a morbimortalidade dos pacientes portadores dessa doença.

2 OBJETIVOS

Realizar uma revisão de literatura sobre o Diabetes Mellitus como comorbidade da Fibrose Cística com enfoque em sua fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.

3 MÉTODOS

Realizou-se uma revisão sistemática de literatura por meio de artigos das bases dados PubMed® e Scielo®. Utilizaram-se os descritores “cystic fibrosis” e “diabetes”.

Após a aplicação do filtro de período de publicação de 01 de janeiro de 2005 à 07 de abril de 2020, foram obtidos 1.367 e 20 resultados nas bases PubMed® e Scielo®, respectivamente. Os artigos

foram selecionados de acordo com seu título, resumo e relevância. Foram incluídos apenas os estudos relacionados a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do Diabetes Relacionado à Fibrose Cística que apresentavam relevância e que traziam informações atualizadas sobre o tema. Por fim, foram selecionados 47 artigos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica recessiva multissistêmica causada por mutações no gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*¹⁰. No Brasil, calcula-se que a incidência de FC seja, em média, 1:7.576 nascidos vivos, porém valores mais elevados foram encontrados na região Sul como mostra um estudo de um laboratório da rede privada no Rio Grande do Sul que encontrou uma incidência de 1:1.587 nascidos vivos¹¹.

O gene *CFTR* codifica uma Proteína Transmembrana Condutora de Cloro, um canal de cloreto e bicarbonato essencial para a secreção adequada de ânions e o clearance mucociliar das células epiteliais das vias respiratórias, portanto, mutações nesse gene resultam em retenção de muco, infecções crônicas do trato respiratório e deterioração da função pulmonar¹².

As complicações da FC, além das doenças pulmonares, envolvem outros órgãos onde há a expressão da Proteína Condutora de Cloro. No pâncreas, ocorre obstrução dos canalículos e ductos pancreáticos o que leva a autólise, fibrose do tecido e insuficiência pancreática; ductos hepáticos obstruídos podem levar a cirrose; nos testículos, agenesia dos canais deferentes e, conseqüentemente, esterilidade; distúrbios eletrolíticos podem levar a desidratação hiponatrêmica; entre outras complicações¹³. Contudo, cerca de 95% da taxa de morbimortalidade da FC corresponde às doenças pulmonares sendo o transplante pulmonar a cura definitiva¹⁴.

Melhorias no manejo de complicações foram responsáveis por aumentar a expectativa de vida dos pacientes portadores dessa doença¹⁵. À medida que a sobrevida melhora, outras complicações estão se tornando mais prevalentes¹⁶. Entre elas, o DRFC, a comorbidade extrapulmonar mais comum em pessoas com FC¹⁷.

4.2 DIABETES RELACIONADO À FIBROSE CÍSTICA

A prevalência de DRFC aumenta com a idade: afeta aproximadamente 2% das crianças, 19% dos adolescentes e de 40 a 50% dos adultos. Cerca de 80% das pessoas com mutações graves desenvolvem DRFC após os 40 anos de idade, com maior prevalência em mulheres¹⁸. Entretanto, não há diferença de mortalidade entre os dois sexos^{19, 20}. Também são fatores de risco associados ao desenvolvimento do DRFC: genótipos mais graves do *CFTR*, histórico familiar de DM2, estados de risco para desenvolvimento de diabetes como glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose,

insuficiência pancreática exócrina relacionada à FC, doença hepatobiliar, transplante de órgãos sólidos e uso sistêmico de corticosteroides^{18, 21, 22}.

Pacientes com DRFC demonstraram ter até o dobro de exacerbações pulmonares em comparação a pacientes com FC sem diabetes¹⁷. Além do impacto na função pulmonar, o DRFC está relacionado ao efeito catabólico da insuficiência de insulina no estado nutricional e na massa muscular²³. A tolerância diminuída à glicose também tem sido associada a uma grande deterioração clínica²¹.

Essa patogênese progressiva é responsável por uma taxa de mortalidade em pacientes com DRFC seis vezes maior em comparação a pacientes com FC com tolerância normal à glicose¹⁷. Menos de um quarto dos pacientes com DRFC sobrevive além dos 30 anos, em comparação a 60% dos indivíduos com FC sem diabetes²⁴.

No entanto, recentemente nas últimas duas décadas, uma triagem ampla seguida por diagnóstico e tratamento precoces do diabetes resultaram em menores taxas de mortalidade para pacientes portadores de DRFC devido à redução na frequência de exacerbações pulmonares e melhorias na função pulmonar e no estado nutricional¹⁸.

4.3 PATOGÊNESE

O DRFC é reconhecido como uma forma única de diabetes¹⁸. Entretanto, é evidenciado na literatura que história familiar de DM2 aumenta o risco de DRFC. Tal correlação é explicada por genes associados ao DM2 como possíveis modificadores do DRFC. Uma variante no gene *TCF7L2* se associa ao DM2 e ao DRFC, revelando os efeitos modificadores e reiterando o conceito de que o diabetes se desenvolve em pacientes com suscetibilidade subjacente à disfunção das células β ²⁵. Além disso, um estudo de associação realizado em todo o genoma de 3.059 indivíduos com FC identificou polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene *SLC26A9* cujas variantes estão associadas a suscetibilidade do DRFC, e que estão presentes em outros três locis de suscetibilidade para DM2 na população geral²⁶. Além de características genéticas, a patogênese do DRFC baseia-se, em grande parte, em mutações do *CFTR*²⁵.

Nas células α , o *CFTR* tem um papel na supressão do glucagon, pois essas têm um co-transportador de KCl que mantém um baixo nível de cloreto na célula. A abertura da Proteína Transmembrana Condutora de Cloro, portanto, induz a entrada de cloreto, causando hiperpolarização da membrana, inibindo a secreção de glucagon. Por outro lado, as células β retêm um alto potencial eletroquímico de cloretos. A abertura da Proteína Transmembrana Condutora de Cloro na célula β , permite o efluxo de cloreto, desempenhando um papel importante na despolarização das células β e na liberação de insulina. Assim, a disfunção do *CFTR* prejudica o deslocamento de vesículas, reduzindo a liberação de insulina após a despolarização. O DRFC está associado à diminuição da

liberação de insulina da primeira fase (dependente da despolarização), enquanto a insulina da segunda fase (independente da despolarização) permanece intacta. O fato de que a liberação de insulina na segunda fase é independente da despolarização e poupada no DRFC é consistente com a hipótese de que o *CFTR* está envolvido na despolarização das células β e na liberação da insulina na primeira fase, o que pode explicar por que a hiperglicemia é vista principalmente no período pós-prandial na DRFC¹⁹.

Assim, disfunções do *CFTR* diminuem o volume secretório das ilhotas, aumentando as concentrações de proteínas no ducto pancreático, levando a sua obstrução e edema intersticial¹⁹. Esse processo corrobora a fibrose progressiva, que em pacientes com FC já é expressiva devido a história natural da doença¹⁶. A fibrose progressiva, por sua vez, é acentuada devido à obstrução do ducto, infiltração de conteúdo amiloide e gordura¹⁹. A fibrose pancreática acentua a perda e disfunção de células β , agravando a função exócrina do pâncreas e retroalimenta esse processo¹⁶.

Além disso, o *CFTR* exerce um papel protetor nas células β contra o estresse oxidativo²⁶. Estudos evidenciaram níveis elevados de gorduras peroxidadas e oxisterois no plasma de pacientes com FC, indicando maior suscetibilidade à oxidação de lipídios¹⁹. Ademais, a insuficiência pancreática e a diminuição do ácido biliar causam má absorção de antioxidantes lipossolúveis, como carotenoides, tocoferóis e coenzima Q-10²⁷. O silenciamento do *CFTR* está associado ao comprometimento da secreção de insulina, esse distúrbio é amplificado pelo estresse oxidativo, evidenciado pela produção anormal de ATP, β -oxidação de ácidos graxos, apoptose e inflamação. Assim, é provável que os efeitos do estresse oxidativo se desenvolvam ao longo do tempo e reflitam no aumento gradual da intolerância à glicose na FC ampliando as chances de se desenvolver DRFC²⁸.

Evidências apontam que alguns tipos de mutação do *CFTR* se relacionam com maiores chances de desenvolvimento do DRFC. Variações genéticas associadas à disfuncionalidade do *CFTR* na membrana celular promove fenótipos mais graves, enquanto mutações com atividade residual do *CFTR* resultam em doença menos grave¹⁶. Além disso, a insuficiência pancreática, presente em 85% dos adultos com FC, altera o eixo das incretinas devido à má absorção de gorduras¹⁹. A digestão de gorduras regula o esvaziamento gástrico e a glicemia pós-prandial através do eixo enteroinsular. Pacientes com DRFC geralmente têm esvaziamento gástrico mais rápido e menor secreção de polipeptídeo inibidor gástrico (GIP) e peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (GLP-1), que estimulam a liberação de insulina após as refeições²⁹. Tal quadro fundamenta as variações glicêmicas pós-prandiais, consistentes com a DRFC e está associado ao comprometimento da liberação primária de insulina¹⁹. A má absorção de gorduras corrobora a inflamação, o que piora o quadro de resistência à insulina e contribui para a patogênese do DRFC¹⁸.

Outro fator envolvido é a disfunção linfocitária provavelmente decorrente das flutuações de glicose. Essas variações promovem uma resposta linfocitária exagerada, que gera aumento de

citocinas pró-inflamatórias, corroborando o dano em célula β ³⁰. Além disso, sabe-se que níveis não ideais de vitamina D agravam o desequilíbrio imunológico exposto¹⁵. A hipovitaminose D é frequente em pacientes com FC, principalmente devido à má absorção intestinal de seus precursores, o que contribui para o desenvolvimento do DRFC³¹.

O DRFC é considerado uma classificação distinta do diabetes, embora compartilhe características clínicas do DM1 e do DM2³². Assim como no DM1, os pacientes com DRFC são deficientes em insulina, magros e adolescentes ou adultos jovens no momento do diagnóstico, no entanto, o DRFC não é uma condição autoimune e apresenta início insidioso ao longo de anos a décadas^{17, 21}. A secreção de insulina nunca está totalmente ausente no DRFC porque a destruição das células beta é incompleta³². Conseqüentemente, a cetoacidose é incomum²¹.

Embora o DRFC apresente uma resistência modesta à insulina compatível com um fenótipo de DM2, ela não é a característica definidora do distúrbio no DRFC^{17, 21}. Além disso, diferentemente do DM2, no DRFC a obesidade é pouco frequente³³. No DM2, a restrição alimentar costuma para ou retardar a progressão da doença, enquanto em pacientes com FC, o aumento do gasto energético exige uma ingestão calórica alta para manter o peso e o estado nutricional, sendo necessária uma dieta com alta quantidade de calorias³⁴. No entanto, essa dieta rica em energia é tipicamente rica em gordura e açúcar, resultando em controle glicêmico inadequado em pacientes com DRFC²⁴. Uma revisão sistemática realizada em 2012 para avaliar os efeitos de uma intervenção dietética com baixo índice glicêmico em jovens com FC concluiu que há escassez de evidência nessa área^{24, 35}.

Semelhantemente ao DM1 e ao DM2, o DRFC está associado a complicações microvasculares, como a retinopatia e a nefropatia, e o risco depende da duração da doença e do controle glicêmico²¹. Em comparação ao DM1 e ao DM2, esse risco é reduzido, provavelmente pela persistência da secreção endógena de insulina na FC¹⁸.

No entanto, diferentemente do DM1 e do DM2, nos quais a doença cardiovascular é a principal causa de morte, o DRFC apresenta como principal causa de morte a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica^{18, 23}. Por isso, enquanto o tratamento de DM1 e DM2 é adaptado à prevenção de complicações vasculares, o manejo da DRFC visa estabilizar e melhorar a função pulmonar e o estado nutricional³⁶.

4.4 DIAGNÓSTICO

A importância do rastreamento precoce de anormalidades da glicose na FC deve ser destacada para garantir um diagnóstico imediato com minimização dos efeitos da hiperglicemia no resultado geral da doença¹⁵. O método diagnóstico ideal deve fornecer indicações sobre a tolerância à glicose e sobre o risco de perda acelerada de função pulmonar e de peso, o qual já começa nos estados de risco aumentado para DM³⁷.

Como a apresentação inicial do DRFC pode ser clinicamente silenciosa, a triagem anual é recomendada a partir dos 10 anos de idade¹⁸ e é fundamental em pacientes com FC que receberam transplante de órgãos sólidos, pois o DM pós-transplante é comum e está associado ao aumento de infecções e mortalidade. Declínio inexplicado da função pulmonar, perda de peso ou aumento da taxa de exacerbações pulmonares também são indicativos para investigação de DRFC³⁶.

O diagnóstico do DRFC pode ser bioquimicamente e clinicamente desafiador³⁶. É comum o paciente apresentar um nível dinâmico e mutável de tolerância à glicose¹⁶. Inicialmente, a hiperglicemia clínica pode se manifestar apenas durante períodos de infecções pulmonares agudas ou corticoterapia. Com a progressão da doença, pode haver desenvolvimento de hiperglicemia pós-prandial seguida por DRFC sem hiperglicemia em jejum e, posteriormente, DRFC com hiperglicemia em jejum²¹. Os pacientes podem alternar entre essas categorias, dependendo do status infeccioso crescente ou decrescente¹⁸. Além disso, os sintomas clássicos de poliúria, polidipsia e baixo ganho de peso observados no diabetes convencional estão presentes em apenas um terço dos pacientes com DRFC³⁶.

Atualmente, o teste de triagem recomendado para DRFC é o Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG) de 2 horas¹⁷. Com base nas diretrizes desenvolvidas por um consenso da *Cystic Fibrosis Foundation*, *American Diabetes Association* e *Pediatric Endocrine Society* em 2009, pacientes com glicose plasmática coletada 2h após a sobrecarga de 75g no TOTG maior que 200 mg/dL atendem aos critérios para o diagnóstico de DRFC^{18, 38}.

Porém, os pontos de corte do TOTG que definem o DRFC foram estabelecidos baseados em complicações microvasculares e risco de retinopatia em pacientes portadores de DM2, logo, são questionados na FC. Limiares associados ao risco de perda acelerada de peso e função pulmonar em pacientes com DRFC seriam mais relevantes, no entanto, até o momento, não há grandes estudos sistemáticos que determinem pontos de corte específicos para o risco de resultados clínicos adversos no DRFC^{19, 34, 39}. Além disso, o teste é demorado e exige que os pacientes jejuem previamente; conseqüentemente, há baixa adesão às triagens anuais^{19, 38}. Portanto, embora as taxas de triagem para DRFC tenham aumentado desde a publicação das diretrizes do TOTG, elas ainda são bastante baixas³⁸.

Sabe-se que pacientes com FC apresentam um padrão específico de TOTG caracterizado por excursão precoce da glicose com rápida normalização. Portanto, ao invés de valores de glicose em jejum (G0) e 2h (G2), pontos de tempo intermediários da TOTG podem fornecer informações mais pertinentes para identificar riscos associados à hiperglicemia nesses pacientes³⁹. Diante desse cenário, a *American Diabetes Association* e a *Cystic Fibrosis Foundation* propuseram um novo subgrupo de tolerância à glicose específico para FC, chamado indeterminado (INDET). Esse grupo apresenta G2 normal, mas valores elevados de glicose TOTG de 1h (G1), acima de 200 mg/dL³⁷. De

fato, um estudo revelou que uma população pediátrica portadora de FC apresentou uma piora na função pulmonar associada a TOTG com G1 elevado e G2 normal³⁹.

O DRFC também pode ser definido como um nível de glicose plasmática em jejum ≥ 126 mg/dL³⁴. Porém, pacientes com DRFC apresentam hiperglicemia pós-prandial transitória, enquanto a hiperglicemia em jejum pode nunca se desenvolver ou aparecer apenas anos após o diagnóstico inicial¹⁹. Portanto, a glicemia de jejum não é recomendada como um método de triagem para DRFC, pois apresenta baixa sensibilidade e, conseqüentemente, resultado falso-negativo em 20% dos pacientes com FC^{19, 34}.

Outra opção para diagnóstico do DRFC seria a hemoglobina A1c (HbA1c), a qual mede o status glicêmico médio de 90 a 120 dias. O DRFC pode ser diagnosticado quando a HbA1c se encontra maior do que 6,5%¹⁸. Porém, ainda existem muitas controvérsias acerca da sensibilidade e da especificidade da HbA1c para a triagem do DRFC^{16, 19, 37}. Considera-se que esse exame subestima o grau de hiperglicemia na FC, uma vez que foi constatado que 2/3 dos pacientes com DRFC apresentam valores normais de HbA1c. Acredita-se que o fato de pacientes com DRFC apresentarem hiperglicemia pós-prandial transitória não afete significativamente o status de glicação dos glóbulos vermelhos, por isso a HbA1c pode ser baixa em pacientes com FC. Além disso, possivelmente há influência do aumento da rotatividade de glóbulos vermelhos em consequência a inflamação. No entanto, evidências recentes sugerem que, uma vez estabelecido o diagnóstico da DRFC, a HbA1c é o método mais comumente utilizado para monitorar o controle do diabetes¹⁸.

Tendo em vista as controvérsias acerca do uso de métodos habitualmente utilizados para diagnóstico de DM1 e DM2 no diagnóstico do DRFC, métodos alternativos estão sendo propostos para o diagnóstico do DRFC. Entre eles, está o Monitoramento Contínuo da Glicose (MCG), que pode ser utilizado para avaliar o perfil de glicose plasmática durante vários dias e foi validado na FC. Ele detecta anormalidades mais precoces da glicemia através de uma tecnologia que permite medições frequentes (a cada 5 minutos) que monitoram as tendências da glicose em tempo real^{18, 19}.

O dispositivo produz perfis individuais de glicose plasmática e pode identificar episódios hiperglicêmicos não evidentes no TOTG⁴⁰. Há evidências crescentes de que, antes do diagnóstico de diabetes por TOTG de 2h, a deficiência precoce da insulina na FC provoca um impacto significativo no estado clínico. O aumento da frequência do monitoramento das alterações da glicose por 3 a 5 dias aumenta a chance de detectar um número maior de anormalidades glicêmicas durante condições basais e pós-prandiais em comparação com outros métodos de curta duração¹⁹. No entanto, há uma falta de consenso sobre os limiares de triagem. Mais pesquisas são necessárias para se determinar quais resultados do MCG e quais pontos de corte se correlacionam com os resultados clínicos na FC¹⁸.

Por fim, outros métodos propostos para o diagnóstico do DRFC são o Índice de Disposição (ID) e o tripsinogênio imunorreativo circulante. O ID, que pode ser entendido como a capacidade das células β de compensar alterações da sensibilidade à insulina, encontra-se bastante reduzido em indivíduos com DRFC. Já o tripsinogênio imunorreativo circulante, um biomarcador da atividade pancreática exócrina, diminui rapidamente nos primeiros anos de vida de bebês com genótipos graves de *CFTR*, refletindo uma doença pancreática mais grave, com um risco aumentado de desenvolvimento de DRFC. Porém, precisa-se de maiores investigações da eficácia de ambos os métodos para sua introdução na prática clínica^{15, 41}.

4.5 TRATAMENTO

A abordagem multidisciplinar em pacientes com DRFC é recomendada pelas diretrizes atuais, afinal as consequências da doença incluem domínios de vários especialistas da área da saúde com atenção maior às equipes de endocrinologistas e pneumologistas. A terapia escolhida é a utilização da insulina devido aos seus efeitos positivos no que diz respeito ao controle glicêmico, aumento de peso, melhora na função pulmonar, diminuição nas exacerbações pulmonares e aumento na sobrevida do paciente⁴².

As diretrizes atuais recomendam a utilização da insulinoterapia como única no tratamento farmacológico da DRFC, devido à limitação de ensaios clínicos randomizados e evidências no que diz respeito a outros fármacos⁴³. Pacientes com DRFC sem hiperglicemia de jejum podem ser tratadas com insulinas do tipo ultrarrápidas antes das refeições ou com insulina basal aplicada uma vez por dia, dependendo do padrão de alimentação diário. Já para pacientes com DRFC com hiperglicemia de jejum é utilizada a combinação entre as insulinas basal e ultrarrápidas⁴⁴.

Como uma tentativa de ganhar mais adesão dos pacientes ao tratamento, foi proposto a utilização de medicações orais para o controle glicêmico, sendo que alguns estudos chegaram a indicar que os medicamentos orais demonstravam apenas uma vantagem clínica nesse subgrupo de pessoas com FC nos primeiros 6 meses de terapia. Entretanto, não é possível afirmar a ineficiência dos hipoglicemiantes orais, afinal, não tem estudos suficientes que comprovem a superioridade do tratamento da insulina se comparado com o uso de medicações orais com o intuito de controlar a glicemia do paciente com DRFC⁴⁵.

A utilização de infusão contínua de insulina no subcutâneo em pacientes com DM (CSII) foi considerada uma alternativa efetiva se comparada com a injeção de insulina proposta pelo tratamento convencional e, além disso, se demonstrou efetivo no que diz respeito à melhoria do controle glicêmico, controle de peso corporal e aumento de massa corporal magra⁴⁶. Mesmo com essa demonstração de benefícios observa-se pouca utilização da bomba em pacientes com DRFC, muito provavelmente devido à ausência de evidências científicas de uma efetividade no tratamento desses

pacientes com DRFC⁴⁷. Outra alternativa às injeções de insulina é o uso da insulina inalada que está disponível para uso prandial, porém é contraindicada em casos nos quais os pacientes apresentam doenças pulmonares, algo que deve ser avaliado mais de perto em pacientes com fibrose cística já que os mesmos tem um grande índice de acometimentos pulmonares⁴².

Em associação com a insulino terapia é importante ajustar a dieta do paciente com DRFC. Os pacientes com DRFC possuem altura abaixo da média esperada para idade, assim como peso e IMC ao serem comparados com pacientes sem diabetes, por isso é importante atentar à nutrição desses pacientes para que não se encontrem em um estado de desnutrição⁴⁴. As diretrizes de metas nutricionais para pacientes com FC é a mesma utilizada para os pacientes com DRFC, ou seja, com o objetivo de manter o peso corpóreo, é recomendado que o paciente faça a ingestão de 110 a 200% do esperado de ingestão calórica diária ajustada para a determinada faixa etária e sexo. No entanto, na DRFC deve-se buscar sempre manter um bom status nutricional associado a uma boa glicemia sérica, evitando sempre as dietas restritivas, afinal essas levam a uma perda de peso acentuada que não é benéfica para os pacientes com DRFC²².

As recomendações dietéticas de calorias ingeridas para esses pacientes são de 1,2 a 1,5 vezes o esperado de consumo diário para a idade, além individualizadas e baseadas no ganho de peso e crescimento. No que diz respeito à ingestão de carboidratos devem ser monitorados para que se atinja o controle glicêmico esperado, priorizando o uso de adoçantes artificiais devido ao menor conteúdo calórico. Já quanto a ingestão de proteínas deve-se consumir aproximadamente 1,2 a 1,5 vezes o esperado para consumo diário para a idade, sem redução para nefropatia. Não há restrição de tipo de gordura. Alta ingestão de gordura é importante para a manutenção do peso, logo sempre deve-se tentar atingir a meta de 35 a 40% do total de calorias ingeridas. Em condições de aquecimento e quando há exercício físico, a dieta deve ser hipersódica²².

5 CONCLUSÃO

Embora não seja altamente prevalente como o DM1 e DM2, o DRFC está associado a aumento da frequência de exacerbações pulmonares, maior redução da função pulmonar e pior estado nutricional. A taxa de mortalidade é 6 vezes maior em comparação aos pacientes com FC com tolerância normal à glicose. Assim, o diagnóstico e o tratamento são fundamentais para reduzir a morbimortalidade dos pacientes portadores dessa doença.

Entretanto, os parâmetros de diagnóstico usados atualmente são baseados em dados de adultos com DM2 e não há pontos de corte específicos na FC para determinar o risco de DRFC. Além disso, o diagnóstico é desafiador pelo nível dinâmico da glicemia plasmática, variando de acordo com infecções pulmonares agudas, terapia com corticosteroides e progressão da doença. Com relação ao tratamento, está indicado a insulino terapia e dieta hipercalórica, além de acompanhamento



multidisciplinar. Não está definido a eficiência dos hipoglicemiantes orais, uma vez que não há evidências suficientes que comprovem a superioridade desse tratamento em relação à insulina.

As lacunas ainda existentes na literatura no que diz respeito aos métodos diagnósticos, a melhor terapêutica e o prognóstico da DRFC, incluindo exacerbações pulmonares mais frequentes e aumento do número de complicações a longo prazo. Desse modo, é de extrema relevância que se aprofunde cada vez mais a investigação científica do tema de modo sempre a visar uma melhoria da qualidade de vida desses pacientes.



REFERÊNCIAS

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015 [accessed 2019 Jun 15]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.

CHO, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 138, p. 271-281, 2018.

ZIMMET, P. Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history. *Clin. Diabetes Endocrinol*, v. 3, n. 1, 2017.

ZHENG, Y.; LEY, S. H.; HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 14, p. 88-98, 2018.

VILAR, L. *Endocrinologia Clínica*. 6^a ed. 2013.

COUSTAN, D. R. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Chemistry*, v. 59, n. 9, p. 1310-1321, 2013.

MARASCHIN, J. F. et al. Classificação do diabete melito. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 95, n. 2, p. 40-46, 2010.

MANNA, T. D.; SETIAN, N.; RODRIGUES, J. C. O Diabetes melito na fibrose cística: uma comorbidade cada vez mais frequente. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 52, n. 2, p. 188-197, 2007.

ALVES, C. D. A. et al. Diabetes melito: uma importante comorbidade da fibrose cística. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 2, p. 213-221, 2007.

ATHANAZIO, R. A. et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 43, n. 3, p. 219-245, 2017.

RASKIN, S. et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros*, v. 7, n. 1, p. 15-22, 2008.

ELBORN, J. S. Cystic fibrosis. *The Lancet*, v. 388, p. 2519-2531, 2016.

FIRMIDA, M. C.; MARQUES, B. L.; COSTA, C. H. Fisiopatologia e Manifestações Clínicas da Fibrose Cística. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, v. 10, n. 4, 2011.

HOTA, P.; MADAN, R. Cystic Fibrosis from Childhood to Adulthood: What is new in imaging assessment? *Radiologic Clinics of North America*, v. 58, n. 3, p. 475- 486, 2020.

BARRIO, R. Cystic fibrosis-related diabetes: Novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *European Journal of Endocrinology*, v. 172, n. 4, p. R131- R141, 2015.

BURGESS, J. C. et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 15, n. 2, p. 251-257, 1 mar. 2016.

KELSEY, R. et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Pathophysiology and therapeutic challenges. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, v. 12, p. 1-7, 28 maio 2019.



- GRANADOS, A. et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 18, p. S3-S9, 1 out. 2019.
- KAYANI, K.; MOHAMMED, R.; MOHIADDIN, H. Cystic fibrosis-related diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, n. 20, 20 fev. 2018.
- MORAN, A. et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*, v. 32, n. 9, p. 1626-1631, set. 2009.
- YOON, J. C. Evolving mechanistic views and emerging therapeutic strategies for cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of the Endocrine Society*, v. 1, n. 11, p. 1386-1400, nov. 2017.
- KAMINSKI, B. A. et al. Cystic fibrosis related diabetes: Nutrition and growth considerations. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 18, p. S32-S37, 1 out. 2019.
- LEWIS, C. et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis: Role of genotype and sex. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 191, n. 2, p. 194-200, 15 jan. 2015.
- BIRCH, L. et al. Dietary interventions for managing glucose abnormalities in cystic fibrosis: A systematic review protocol. *Systematic Reviews*, v. 7, n. 98, 18 jul. 2018.
- GALLATI S. Disease-modifying genes and monogenic disorders: experience in cystic fibrosis. *Appl Clin Genet*, v. 7, p. 133-146, 10 jul. 2014.
- BLACKMAN, S. M. et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*, v. 62, n. 10, p. 3627-3635, 2013.
- GALLI, F. et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochimica et biophysica acta*, v. 1822, n. 5, p. 690-713, 2012.
- NTIMBANE, T. et al. CFTR silencing in pancreatic β -cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. *American journal of physiology: Endocrinology and metabolism*, v. 310, n. 3, p. E200-E212, 2016.
- HILLMAN, M. et al. Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, v. 11, n. 2, p. 144-149, 2012.
- ZIAI, S. et al. Could T cells be involved in lung deterioration and hyperglycemia in cystic fibrosis? *Diabetes research and clinical practice*, v. 105, n. 1, p. 22-29, 2014.
- PINCIKOVA, T. et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for cystic fibrosis-related diabetes in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. *Diabetologia*, v. 54, n. 12, p. 3007-3015, 2011.
- SCHEUING, N. et al. Diabetes in cystic fibrosis: Multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*, v. 8, n. 12, 6 dez. 2013.
- LIOU, T. G. et al. Improving performance in the detection and management of cystic fibrosis-related diabetes in the Mountain West Cystic Fibrosis Consortium. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, v. 4, n. 1, 29 abr. 2016.



ODE, K. L. et al. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 18, p. S10-S18, 1 out. 2019.

BALZER, B. W. R. et al. Low glycaemic index dietary interventions in youth with cystic fibrosis: A systematic review and discussion of the clinical implications. *Nutrients*, v. 4, n. 4, p. 286-296, 18 abr. 2012.

FROST, F. et al. Cystic fibrosis-related diabetes: Optimizing care with a multidisciplinary approach. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 12, p. 545-552, 26 abr. 2019.

BOUDREAU, V. et al. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 15, n. 2, p. 258-260, 1 mar. 2016.

TAYLOR-COUSAR, J. L. et al. Glucose >200 mg/dL during continuous glucose monitoring identifies adult patients at risk for development of cystic fibrosis related diabetes. *Journal of Diabetes Research*, v. 2016, 24 nov. 2016.

CORIATI, A. et al. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 15, n. 1, p. 127-132, 1 jan. 2016.

WICKENS-MITCHELL, K. L. et al. The screening and diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes in the United Kingdom. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 13, n. 5, p. 589-592, 1 set. 2014.

MERJANEH, L. et al. Disposition index identifies defective beta-cell function in cystic fibrosis subjects with normal glucose tolerance. *Journal of Cystic Fibrosis*, v. 14, n. 1, p. 135-141, 1 jan. 2015.

MOHEET, A.; MORAN, A. Pharmacological management of cystic fibrosis related diabetes. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 11, n. 2, p. 185-191, 2018.

KIM, R. J. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children: An Update. *Pediatr Ann*, v. 45, n. 9, p. E321-E326, 2016.

MORAN, A. Cystic-Fibrosis-related diabetes: time for oral drugs? *The Lancet*, v. 6, n. 2, p. 85-87, 2018.

ONADY, G. M.; STOLFI, A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 4, CD004730, 2016.

ALEPPO, G.; WEBB, K. M. Integrated insulin pump and continuous glucose monitoring technology in diabetes care today: A perspective of real-life experience with the minimed 670G hybrid closed-loop system. *Endocr Pract*, v. 24, n. 7, p. 684- 692, 2018.

SCHEUING, N. et al. For the German/Austrian Diabetes Prospective Documentation Initiative: Why is insulin pump treatment rarely used in adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes? *Pediatric Diabetes*, v. 16, p. 10-15, 2015.