

**THAIS DELLA MANNA**

**Avaliação do comprometimento endócrino  
do pâncreas em crianças e adolescentes  
portadores de fibrose cística**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para  
obtenção do título de Doutor em Ciências

**Área de concentração:** Pediatria

**Orientadora:** Profa. Dra. Nuvarte Setian

São Paulo  
2005

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Della Manna, Thais

**Avaliação do comprometimento endócrino do pâncreas em crianças e adolescentes portadores de fibrose cística** / Thais Della Manna. -- São Paulo, 2005.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Nuvarte Setian.

Descritores: 1.CRIANÇA 2.ADOLESCENTE 3.FIBROSE CÍSTICA/  
diagnóstico 4.FIBROSE CÍSTICA/complicações 5.PANCREATOPATIAS/  
etiologia 6.DIABETES MELLITUS 7.COMORBILIDADE 8.RESISTÊNCIA À  
INSULINA 9.PROGNÓSTICO

USP/FM/SBD-339/05

## DEDICATÓRIA

Às **Crianças e Adolescentes** portadores de fibrose cística, expresso meu desejo de prolongar nossa convivência alegre e divertida. Aprendi que vocês têm pressa.

Aos meus pais, **Ítalo e Noelly Della Manna**, por terem tornado tudo sempre possível.

Ao meu marido **Erasmus**, com quem pretendo ampliar nosso belo e diversificado jardim de flores delicadas, arbustos perenes e árvores frutíferas.

À nossa filha adolescente **Andréa**, por me fazer reavaliar, quase que diariamente, meus conceitos, promovendo, assim, nosso crescimento mútuo.

À Profa. Dra. **Nuvarte Setian**, minha orientadora desde os primeiros passos, a quem continuo recorrendo nos momentos de incerteza.

Ao Prof. Dr. **Durval Damiani** e ao Dr. **Vaê Dichtchekian**, com quem tenho aprendido muito mais que Endocrinologia Pediátrica.

Vocês compõem o modelo médico que escolhi para fundamentar minha carreira.

Este trabalho tem muito de vocês.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. **Joaquim Carlos Rodrigues**, pelo estímulo à realização deste estudo e por ter confiado a mim a tarefa de cuidar dos distúrbios glicêmicos dos portadores de fibrose cística.

À Dra. **Rosa Tsunehiro Fukui**, pela orientação da metodologia laboratorial, por sua dedicação, experiência e habilidade técnica, pela leitura dos resultados laboratoriais já percebia tendências que as análises estatísticas provaram ser verídicas.

À **Sônia Regina Tedesco**, pelo seu prestimoso auxílio técnico e agradável companhia durante a manipulação de tantos tubos de coleta.

À **Márcia C Severiano Viana** e **Marisa A de Oliveira**, pela dedicação ao paciente, habilidade técnica, pelo auxílio e interesse em nosso trabalho.

À **Marli S K Inoue** e **Carina H Kawasato**, por terem viabilizado nosso estudo no Laboratório do Instituto da Criança, sempre prontas a colaborar.

Ao **Márcio Cruz Santos**, pela organização e agilidade com que processou as dosagens glicêmicas.

À **Aritânia Sousa Santos**, por ter colaborado na realização das análises de RIA.

À Dra **Thelma Suely Okay**, pelas informações quanto ao estudo genético dos pacientes.

Aos médicos complementandos do primeiro ano, **Ana Cristina O de Freitas**, **Flávia Osmo Floh**, **Gil Kruppa**, **Tatiana Nakao** e **Vanessa Baudichon**, pela animada colaboração na realização dos testes.

Às médicas **Flávia Camila Mosqueira**, **Camila Richieri Gomes** e **Mariana C. Rose Paulino**, por sua participação no atendimento ambulatorial dos pacientes.

Aos **Colegas** da Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança, pelas informações sobre fibrose cística e pelo auxílio no recrutamento da casuística.

Ao Prof. Dr. **Cláudio Leone**, pelas orientações metodológicas e estatísticas na análise dos resultados.

A Profa. Dra. **Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre**, pelo auxílio no planejamento estatístico e análise dos resultados.

A **Janice Yunes**, pelo grande auxílio e dedicação na editoração deste trabalho.

Aos amigos **Hilton Kuperman**, **Dulce Rondina Guedes**, **Hamilton Cabral Menezes Filho** e **Leandra Steinmetz**, por terem tornado possível a execução e conclusão deste trabalho.

Aos amigos Dr. **Sérgio de Souza Ayres**, modelo médico também fundamental na minha formação, e Dra. **Isabel P. Cáceres**, por terem viabilizado minha ausência temporária do Hospital São Luiz.

A todos os **Complementandos** da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança, cujo interesse, curiosidade e jovialidade motivam nossa atividade didática.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp)**, cujo auxílio (04/07833-9) permitiu a realização deste projeto.

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Siglas

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO .....	1
2	OBJETIVOS .....	19
2.1	Geral.....	20
2.2	Específicos .....	20
3	CASUÍSTICA.....	21
3.1	População do Estudo.....	22
3.1.1	Consentimento Informado .....	24
4	METODOLOGIA.....	25
4.1	Avaliação Clínica .....	26
4.2	Avaliação Metabólica.....	30
4.3	Critérios Diagnósticos.....	34
5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	35
6	RESULTADOS .....	37
6.1	Caracterização Clínica da População.....	38
6.2	Caracterização Metabólica .....	40
6.3	Critérios Diagnósticos.....	43
6.4	Respostas aos Testes Metabólicos .....	44
6.5	Respostas Obtidas Durante o OGTT e TTDM.....	45
6.5.1	Respostas Glicêmicas Obtidas durante o OGTT e o TTDM ..	45
6.5.2	Respostas do Peptídeo-C Obtidas durante o OGTT e o TTDM.....	51
6.5.3	Respostas de Insulina Obtidas durante o OGTT e o TTDM ..	55
6.5.4	Respostas de Proinsulina Obtidas durante o OGTT e o TTDM.....	59
6.5.5	Respostas de Glucagon Obtidas durante o OGTT e o TTDM.....	62

6.6	Comparação das Médias dos Níveis Hormonais Obtidas no OGTT e TTDM nos tempos 0, 30 e 120 minutos e o Diagnóstico da Tolerância à Glicose (normal, pré-diabetes, DRFC sem HJ e DRFC com HJ) .....	67
6.6.1	Glicose.....	67
6.6.2	Peptídeo-C .....	67
6.6.3	Insulina .....	67
6.6.4	Proinsulina.....	68
6.6.5	Glucagon .....	69
7	DISCUSSÃO .....	70
7.1	Análise da População do Estudo .....	71
7.2	Aspectos Clínicos da População .....	72
7.2.1	Aspectos Metabólicos.....	73
8	Conclusões.....	89
9	ANEXOS.....	92
10	REFERÊNCIAS .....	109

## LISTA DE ABREVIATURAS

FC	fibrose cística
CFTR	proteína reguladora da condutância transmembrana do cloro
cAMP	monofosfato de adenosina cíclico
ATP	trifosfato de adenosina
ABC	receptores acoplados ao trifosfato de adenosina
SUR	receptor da sulfoniluréia
Kir	retificador interno do canal de potássio
TMD	domínio transmembrana
NBD	domínio de ligação de nucleotídeos
R	domínio de regulação
Proteína G	proteína ligada ao nucleotídeo guanina
ORCC	canal retificador externo do canal de cloro
ENac	canal epitelial de sódio
ROMK	canal de potássio retificador externo da medula renal
Cl <sup>-</sup> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	cloro por bicarbonato
DM	diabetes mellitus
IGT	intolerância à glicose
DRFC	diabetes relacionado à fibrose cística
OGTT	teste de tolerância oral à glicose
HLA-DR humano	molécula de classe II do complexo antigênico leucocitário humano
PP	polipeptídeo pancreático
HJ	hiperglicemia de jejum
TGN	tolerância normal à glicose
TTDM	testes de tolerância à dieta mista
DNA	ácido desoxirribonucléico
PCR	reação em cadeia de polimerase
IMC	índice de massa corpórea
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>



UDCA	ácido ursodesoxicólico
GAD	decarboxilase do ácido glutâmico
IA2	proteína tirosinofosfatase
IAA	anticorpo antinsulina
RIA	radioimunoensaio
TGO	transaminase oxalacética
TGP	transaminase pirúvica
GGT	gamaglutamiltransferase
FALC	fosfatase alcalina
TP	tempo de protrombina
TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativado
TT	tempo de trombina
A1c	hemoglobina glicada
EP	erro padrão
Ricc	coeficiente de correlação intraclasse
GLP-1	peptídeo glucagon-símile um

## LISTA DE SÍMBOLOS

7q31.2	lócus 31.2 do braço longo do cromossomo 7
$\Delta F508$	deleção do resíduo de fenilalanina no códon 508
mEq/L	miliequivalentes por litro
bp	pares de bases
kg/m <sup>2</sup>	kilogramas por superfície corpórea
UI/L	unidades internacionais por litro
mU/mL	miliunidades por mililitro
nU/mL	nanounidades por mililitro
$\mu$ U/mL	microunidades por mililitro
mg/dL	miligramas por decilitro
g/dL	gramas por decilitro
ng/mL	nanogramas por mililitro
pg/mL	picogramas por mililitro
mL/kg	mililitros por quilograma
mmol/L	milimoles por litro
nmol/L	nanomoles por litro
pmol/L	picomoles por litro
2h OGTT	no tempo duas horas do teste de tolerância à glicose
seg.	segundos
mmol.L <sup>-1</sup> .3h <sup>-1</sup>	milimoles por litro num intervalo de três horas
pmol.L <sup>-1</sup> .3h <sup>-1</sup>	picomoles por litro num intervalo de três horas
nmol.L <sup>-1</sup> .3h <sup>-1</sup>	nanomoles por litro num intervalo de três horas
pg.mL <sup>-1</sup> .3h <sup>-1</sup>	picogramas por mililitro num intervalo de três horas
vs	versus

## LISTA DE SIGLAS

ADA	American Diabetes Association
EUA	Estados Unidos da América
DCCT	Diabetes Control and Complication Trial
NIH	National Institutes of Health
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
NCHS	National Center for Health Statistics
LIM	Laboratório de carboidratos e Radioimunoensaio
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HSD	Honest Significant Differences
SPSS	Statistica Package for Social Sciences
SI	Sistema Internacional de Medidas

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Características Antropométricas segundo a Faixa Etária da População e no Grupo Portador de DRFC com HJ.....	39
<b>Tabela 2</b> - Caracterização Bioquímica da População segundo a Faixa Etária e o Grupo Portador de DRFC com HJ. Resultados Expressos em Média $\pm$ Desvio-Padrão .....	41
<b>Tabela 3</b> - Características ultra-sonográficas do fígado, vesícula biliar, pâncreas e baço segundo a faixa etária da população e o grupo portador de DRFC com HJ, representadas em número de casos alterados em um total de 48 pacientes examinados .....	42
<b>Tabela 4</b> - Áreas sob a Curva das Respostas de Glicose, Insulina, Proinsulina, Peptídeo-C e Glucagon no OGTT e TTDM.....	45
<b>Tabela 5</b> - Comparação entre as respostas de glicose a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão....	46
<b>Tabela 6</b> - Comparação entre as Médias das Concentrações de Glicose (mmol/L) Dosadas nos Tempos 0, 30, 60, 90,120,180 Minutos no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média $\pm$ Erro Padrão....	47
<b>Tabela 7</b> - Comparação entre as respostas de peptídeo-C a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão....	52
<b>Tabela 8</b> - Comparação entre as Médias das Concentrações de Peptídeo-C (nmol/L) Dosadas nos Tempos 0, 30, 60, 90,120,180 Minutos no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média $\pm$ Erro Padrão .....	53
<b>Tabela 9</b> - Comparação entre as respostas de insulina a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão....	56
<b>Tabela 10</b> -Comparação entre as Médias das Concentrações de Insulina (pmol/L) Dosadas nos Instantes 0, 30, 60, 90,120,180 no OGTT e TTDM. Resultados Expressos como Média $\pm$ Erro Padrão.....	58

<b>Tabela 11</b> - Comparação entre as respostas de proinsulina a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão....	60
<b>Tabela 12</b> - Comparação entre as Médias das Concentrações de Proinsulina (pmol/L) Dosadas nos Instantes 0, 30, 60, 90,120,180 no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média $\pm$ Erro Padrão.....	62
<b>Tabela 13</b> - Comparação entre as respostas de glucagon a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média $\pm$ erro padrão....	64
<b>Tabela 14</b> - Comparação entre as Médias das Concentrações de Glucagon (pg/mL) Dosadas nos Tempos 0, 30, 60, 90,120,180 Minutos no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média $\pm$ Erro Padrão .....	66

## LISTA DE TABELAS NO ANEXO

<b>Tabela A 1</b> - Caracterização Clínica da População do Estudo segundo Idade, Sexo, Genótipo, Colonização pela PA, Diagnóstico da Tolerância à Glicose, Índice de Massa Corpórea (IMC), Percentil IMC, Estatura, Percentil Estatura e Desenvolvimento Puberal (Tanner) .....	94
<b>Tabela A 2</b> - Caracterização Laboratorial da População do Estudo segundo as Funções Hepática e Renal e a Perda de Gordura nas Fezes	95
<b>Tabela A 3</b> - Caracterização da Casuística segundo a Presença de Marcadores Imunológicos do DM tipo 1, Níveis de Hemoglobina Glicada, Colesterol e Triglicérides .....	96
<b>Tabela A 4</b> - Achados Ultra-Sonográficos da População do Estudo segundo o Diagnóstico .....	97
<b>Tabela A 5</b> - Medicamentos em Uso à Época da Realização do OGTT e do TTDM	98
<b>Tabela A 6</b> - Respostas Glicêmicas Obtidas Durante o OGTT e o TTDM ....	99
<b>Tabela A 7</b> - Respostas de Peptídeo-C Obtidas Durante o OGTT e o TTDM	101
<b>Tabela A 8</b> - Respostas de Insulina Obtidas Durante o OGTT e o TTDM...	103
<b>Tabela A 9</b> - Respostas de Proinsulina Obtidas Durante o OGTT e o TTDM	105
<b>Tabela A 10</b> - Respostas de Glucagon Obtidas Durante o OGTT e o TTDM	107

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Categorias de Tolerância à Glicose conforme Resultados da Glicemia de Jejum e Glicemia 2h OGTT na População do Estudo, segundo sua Faixa Etária. Resultados Expressos em Número de Casos 44
- Gráfico 2** - Níveis hormonais e de glicose apresentados pela população do estudo no OGTT e TTDM, excluindo-se o grupo portador de DRFC com HJ. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão.....48
- Gráfico 3** - Níveis hormonais e de glicose apresentados pelo grupo portador de DRFC com HJ durante o OGTT e o TTDM. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão .....48
- Gráfico 3** - Níveis hormonais e de glicose apresentados pelo grupo portador de DRFC com HJ durante o OGTT e o TTDM. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão .....49
- Gráfico 4** - Níveis de glicose apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão .....50
- Gráfico 5** - Níveis de peptídeo-C apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão. 54
- Gráfico 6** - Níveis de insulina apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão .....57
- Gráfico 7** - Níveis de proinsulina apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão 61
- Gráfico 8** - Níveis de glucagon apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão .....65

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Modelo proposto para os domínios estruturais do CFTR. Modificado de Schwiebert EM <i>et al.</i> <sup>10</sup> .....	5
<b>Figura 2.</b> Modelo proposto para explicar a influência da CFTR no funcionamento de outros canais iônicos de membrana (efeito secundário da CFTR). Modificado de Schwiebert EM <i>et al.</i> <sup>10</sup> .....	5
<b>Figura 3.</b> <b>a:</b> Tecido pancreático normal. <b>b:</b> Ilhota de Langerhans normal em paciente portador de FC com insuficiência pancreática exócrina. <b>c:</b> Depósito de amilóide em ilhota de paciente portador de FC e <i>Diabetes Mellitus</i> . Modificado de Couce <i>et al.</i> <sup>25</sup> e O'Toole <i>et al.</i> <sup>14</sup> .....	10
<b>Figura 4.</b> Agrupamento de ilhotas de Langerhans em meio à substituição fibroadiposa do tecido exócrino em paciente de 16 anos portador de FC sem distúrbio glicêmico. Modificado de Lohr <i>et al.</i> <sup>26</sup> .....	11
<b>Figura 5.</b> Classificação das categorias de tolerância à glicose pelo OGGT ao início e no final do período entre julho/2000 e dezembro/2004. ....	15
<b>Figura 6.</b> Composição da casuística. ....	23



## RESUMO

Della Manna T. *Avaliação do comprometimento endócrino do pâncreas em crianças e adolescentes portadores de fibrose cística* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 126p.

**INTRODUÇÃO:** Com o aumento da longevidade dos portadores de fibrose cística, o *Diabetes Mellitus* surgiu como sua primeira co-morbidade. Visando ao diagnóstico precoce, buscou-se maior compreensão do mecanismo fisiopatológico do *Diabetes Mellitus* Relacionado à Fibrose Cística (DRFC) através do estudo da resposta endócrina do pâncreas após dois tipos de estímulo. **MÉTODOS:** Neste estudo transversal, prospectivo e controlado conduzido entre junho de 2004 a agosto de 2005, foram comparadas as respostas de glicose, insulina, peptídeo-C, proinsulina e glucagon aos testes de sobrecarga com glicose (OGTT) e com dieta líquida (TTDM) realizados num intervalo inferior a 10 semanas, num grupo de 52 crianças e adolescentes com fibrose cística, entre 5 e 19 anos, acompanhadas na Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança. **RESULTADOS:** O TTDM provocou uma hiperglicemia de menor duração ( $p < 0,05$ ) e uma resposta mais precoce no tempo 30 minutos de insulina ( $p < 0,05$ ), peptídeo-C ( $p < 0,05$ ) e glucagon ( $p < 0,05$ ), enquanto que o OGTT produziu uma hiperglicemia mais prolongada e respostas de insulina ( $p < 0,001$ ), peptídeo-C ( $p < 0,001$ ) e proinsulina ( $p < 0,001$ ) mais tardias e sustentadas nos tempos 120 e 180 minutos. Ao grupo portador de DRFC sem hiperglicemia de jejum associaram-se níveis médios elevados de insulina ( $p < 0,05$ ), peptídeo-C ( $p < 0,01$ ) e proinsulina ( $p < 0,05$ ) no tempo 120 minutos, revelando resistência insulínica. Houve sobreposição das respostas hormonais dos grupos normal, pré-diabético e diabético com hiperglicemia de jejum no tempo 120 minutos, sugerindo disfunção de célula beta nos dois últimos grupos. **CONCLUSÕES:** O estímulo da dieta líquida revelou uma resposta hormonal mais rápida provavelmente mediada pelos nutrientes diferentes da glicose. A resistência insulínica, além da disfunção da célula beta, está associada à fisiopatologia dos distúrbios glicêmicos da fibrose cística.

**Descritores:** Criança, Adolescente, Fibrose Cística/diagnóstico, Fibrose Cística/complicações, Pancreatopatias/etiologia, Diabetes Mellitus, Co-morbilidade, Resistência à Insulina, Prognóstico.

## **SUMMARY**

Della Manna T. *Evaluation of the endocrine pancreatic dysfunction in children and adolescents with cystic fibrosis* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 126p.

**INTRODUCTION:** Cystic fibrosis-related diabetes is a common complication leading to clinical deterioration of these patients. Aiming at an earlier diagnosis, we investigated the kinetics of the glucose-metabolism abnormalities by evaluating glucose, insulin, pro-insulin, C-peptide and glucagon responses after oral glucose (OGTT) and a mixed meal tolerance (MMTT) tests. **METHODS:** In a cross-sectional and controlled study, conducted from July/2004 till August/2005, 52 children and adolescents with cystic fibrosis, from 5 to 19 years old, underwent both tests in an interval of less than 10 weeks. **RESULTS:** Plasma glucose values were significantly lower during MMTT after 60 minutes and insulin, C-peptide and glucagon were secreted earlier, being significantly higher at 30 minutes. During OGTT, patients showed a delayed but higher peak insulin, C-peptide and pro-insulin secretion at time 120 minutes. Patients with Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) without fasting hyperglycemia presented insulin, C-peptide and pro-insulin values significantly higher than those patients with normal glucose tolerance or pre-diabetes, at time 120 minutes, indicating increased peripheral insulin resistance. An overlap of insulin, C-peptide and pro-insulin levels was observed in normal and pre-diabetic patients as well as in people with CFRD with fasting hyperglycemia, at 120 minutes, suggesting beta cell dysfunction in the latter groups. **Conclusion:** Mixed meal ingestion caused an earlier hormone secretion stimulated probably by nutrients different from glucose. Insulin resistance besides beta cell dysfunction are involved in the pathogenesis of cystic fibrosis related glucose disturbances.

**Key words:** Children, Adolescents, Cystic Fibrosis/diagnosis, Cystic Fibrosis/complications, Pancreatopathy, Diabetes Mellitus, Co-morbidity, Insulin Resistance, Prognosis.

# **1 INTRODUÇÃO**

---

A Fibrose Cística (FC) é a doença autossômica recessiva letal mais comum da infância, em caucasianos, acontecendo em uma frequência de 1:2 500 a 1:4 000 nascidos vivos <sup>1,2</sup>. No Brasil, estima-se uma frequência de 1:10 000, sendo mais elevada na região Sul do País, semelhante à da população européia <sup>3,4</sup>.

O epitélio de diversos órgãos é afetado, como: pulmões, pâncreas, glândulas sudoríparas, fígado, mucosa nasal, glândulas salivares, intestino e ducto deferente. A insuficiência pancreática exócrina ocorre em aproximadamente 85% dos pacientes, causando má absorção intestinal de gorduras e baixo ganho de peso. Outras manifestações incluem: cirrose biliar focal e perda excessiva de sal pelas glândulas sudoríparas <sup>5</sup>.

A FC somente se manifesta em indivíduos homozigotos para mutações no gene 7q31.2, que foi isolado por estratégia de clonagem posicional pelos grupos de Tsui, Kerem, Rommens, Riordan, em Toronto, conjuntamente com Collins e colaboradores em Michigan no final da década de 80 <sup>6,7,8</sup>. Eles denominaram o produto deste gene de Proteína Reguladora da Condutância Transmembrana da Fibrose Cística (CFTR) composta por 1 480 aminoácidos, sugerindo não se tratar apenas de um canal de cloro, mas também de um regulador da atividade do canal de cloro <sup>7</sup>.

Mais de 900 mutações associadas à doença já foram descritas, sendo a deleção de um resíduo de fenilalanina no códon 508 ( $\Delta F508$ ) a mais freqüente, correspondendo a aproximadamente 70% das mutações presentes em populações caucasianas da Europa <sup>5</sup>. No Brasil, esta mutação foi descrita em uma freqüência de 33% a 52% em São Paulo <sup>4,9</sup>, 49% no Rio Grande do Sul e 27% em Santa Catarina <sup>4</sup>.

A célula epitelial de portadores de FC apresenta um defeito de transporte de eletrólitos através da membrana apical, que contribui para a fisiopatologia da doença. A CFTR é responsável pela ativação dos canais de cloro da superfície da membrana após estímulo do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e, além da condução do cloro, é também capaz de influenciar a movimentação da água e de outros íons através da superfície celular <sup>10</sup>.

A CFTR apresenta estrutura glicoprotéica e pertence à família dos transportadores de membrana acoplados ao ATP (ATP – Binding Cassete), que são capazes de exercer influência sobre a movimentação de outros íons através de seus canais de membrana <sup>10</sup>. Também faz parte da superfamília dos transportadores ABC (ATP – Binding Cassete) o receptor da sulfoniluréia (SUR1), que, em conjunto com o Kir6.2, é responsável pela ativação elétrica da membrana da célula betapancreática produtora de insulina <sup>11</sup>.

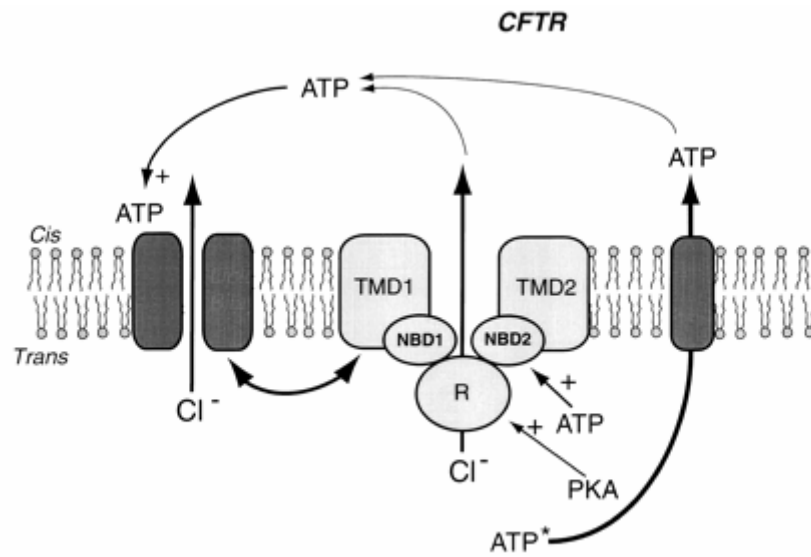
O seqüenciamento primário da CFTR demonstrou que ela forma um canal de cloro regulado pelo cAMP na membrana celular contendo cinco domínios: dois deles capazes de atravessar a membrana seis vezes (TMD), que formam o poro do canal de cloro, dois contendo uma seqüência de consenso para ligação de nucleotídeos (NBD) e também apresenta uma alta proporção de resíduos de aminoácidos eletricamente carregados em uma

posição pouco usual, denominada Domínio R , que liga as duas metades desta proteína. A ativação da CFTR inicia-se quando um agonista se liga especificamente a um receptor de membrana acoplado à proteína G, que estimula a enzima adenilciclase a aumentar a concentração intracelular de cAMP, que fosforila uma proteinoquinase A, que transferirá a ativação ao Domínio R (Figura 1).

Acredita-se que a fosforilação do Domínio R pelo cAMP tenha uma função reguladora da atividade do canal e que a ligação do ATP e da hidrólise dos Domínios de Ligação de Nucleotídeos (NBD) controlem a abertura e fechamento deste canal.

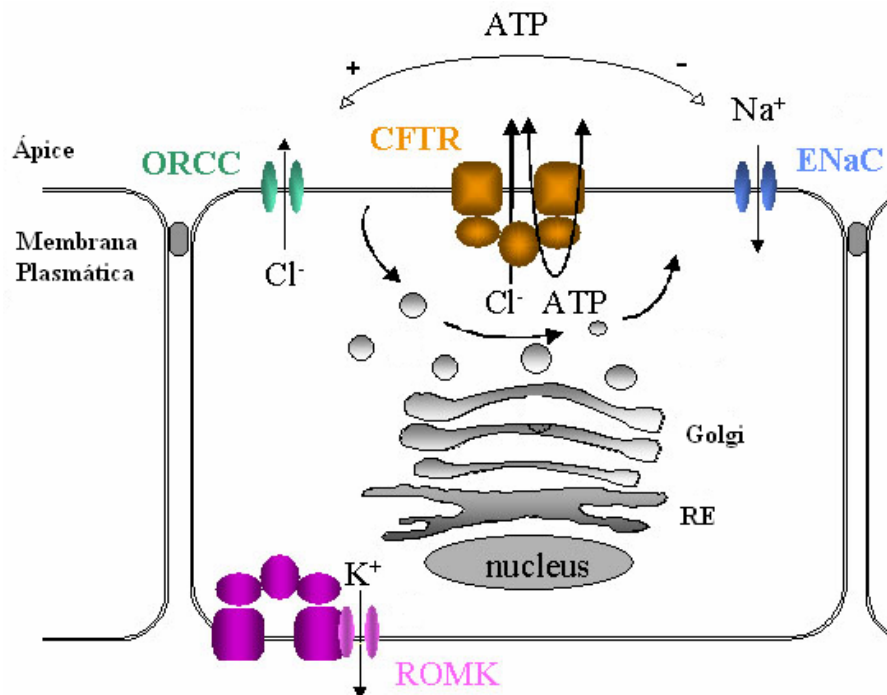
A mutação  $\Delta F508$  está localizada no primeiro domínio de ligação com o ATP (NBD<sub>1</sub>) da CFTR <sup>5</sup>. Não fosse pela mutação  $\Delta F508$ , a incidência da FC seria comparável às demais doenças autossômicas recessivas.

A CFTR apresenta uma habilidade intrínseca de conduzir o cloro em taxas muito elevadas (efeito primário da CFTR), que é uma propriedade única dentro da família de transportadores ABC. Além disso, ela exerce influência no funcionamento de outras proteínas de membrana (efeito secundário da CFTR), como os Canais Retificadores Externos de Cloro (ORCCs), os Canais Epiteliais de Sódio (ENaC), os Canais Retificadores Internos de Potássio (Kir), os Canais de Potássio da Medula Renal Externa (ROMK) e o Canal Permutador de  $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$  (Figura 2). A CFTR tem ainda efeito sobre modificações pós-translacionais de proteínas intracelulares (efeito terciário da CFTR), influenciando no tráfego de glicoproteínas para a superfície da membrana, nos mecanismos de exocitose e endocitose e na acidificação das organelas intracelulares <sup>10</sup>.



**Figura 1.** Modelo proposto para os domínios estruturais do CFTR. Modificado de Schwiebert EM *et al.* <sup>10</sup>

**Abreviações:** TMD – Domínio Transmembrana. NBD – Domínio de Ligação de Nucleotídeos. R – Domínio Regulador. PKA – Proteinoquinase A.



**Figura 2.** Modelo proposto para explicar a influência da CFTR no funcionamento de outros canais iônicos de membrana (efeito secundário da CFTR). Modificado de Schwiebert EM *et al.* <sup>10</sup>.

A insuficiência pancreática e a progressão da doença pulmonar influenciada pela colonização bacteriana e inflamação das vias aéreas superiores e inferiores são os determinantes da sua morbidade e prognóstico <sup>2</sup>. Existe correlação entre as mutações genéticas e a gravidade da insuficiência pancreática e as anormalidades de concentração de cloro no suor; porém, é a doença pulmonar que determina a mortalidade na FC e não parece existir correlação entre ela e o genótipo. Portanto, outros modificadores genéticos, como também fatores ambientais devem exercer influência nesta evolução <sup>5</sup>.

A taxa de sobrevivência entre os pacientes portadores de FC tem aumentado consideravelmente nas últimas décadas devido às recentes condutas na prevenção e tratamento da doença pulmonar, intervenção precoce no estado nutricional e nas inúmeras outras manifestações clínicas em crianças e adultos. Enquanto que nos anos 60 a expectativa de vida era de quatro anos, hoje ela é de 30 <sup>2</sup>.

Devido ao diagnóstico precoce e melhor tratamento da doença e de suas complicações, estima-se que crianças nascidas no ano 2000 tenham uma expectativa média de vida de 40 anos <sup>2</sup>. Com esta maior longevidade, novas complicações têm sido relatadas, dentre elas estão as alterações do metabolismo dos carboidratos na forma de *Diabetes Mellitus* (DM) e *Intolerância à Glicose* (IGT) em uma fase inicial.

O *Diabetes Mellitus* Relacionado à Fibrose Cística (DRFC) é a principal co-morbidade em mais de 20 mil portadores de FC notificados no National Cystic Fibrosis Patient Registry, que é um registro nacional norte-



americano, informatizado, mantido há mais de 30 anos<sup>12,13</sup>. O risco de *Diabetes Mellitus* na FC é aproximadamente 20 vezes maior que na população geral e, freqüentemente, se manifesta entre os 15 e 20 anos<sup>14</sup>.

A freqüência relatada de DRFC em clínicas especializadas em FC, da América do Norte e Europa, atinge por volta de 5% a 6%. Na Dinamarca, onde se realiza anualmente Teste Oral de Tolerância à Glicose (OGTT) em portadores de FC, relata-se *diabetes* em cerca de 50% dos pacientes com mais de 30 anos<sup>13</sup>.

Parece acometer mais indivíduos nutricionalmente comprometidos<sup>15,16</sup> e homocigotos para a mutação  $\Delta F508$ <sup>17</sup>. A cetoacidose diabética é rara, mas pode ocorrer, especialmente à época do diagnóstico do DM, se a fase de hiperglicemia tiver passado despercebida. Como no DM tipo 2, a maioria dos pacientes com DRFC produz insulina suficiente para bloquear a cetogênese. Além disso, a deficiência de glucagon<sup>18,19</sup> poderia proteger contra a formação de cetonas. Complicações microvasculares já foram descritas nestes pacientes, mas as macrovasculares ainda não foram reconhecidas. Não apresenta marcadores imunológicos ou perfis de HLA-DR típicos do DM tipo 1<sup>20,21</sup>.

Muitas particularidades da FC influenciam no início e no curso do *diabetes* relacionado a ela, incluindo: desnutrição, infecções agudas e crônicas, gasto energético elevado, deficiência de glucagon, má absorção, trânsito intestinal anormal e disfunção hepática. Uma vez que os estados nutricional e infeccioso desses pacientes podem variar consideravelmente com o tempo, o curso do DRFC é também variável<sup>19,22</sup>.

A fisiopatologia do DRFC inclui a concorrência dos seguintes mecanismos <sup>23</sup>: presença de anormalidades estruturais do pâncreas exócrino e endócrino; aumento da resistência periférica à ação da insulina e insuficiência funcional do pâncreas endócrino.

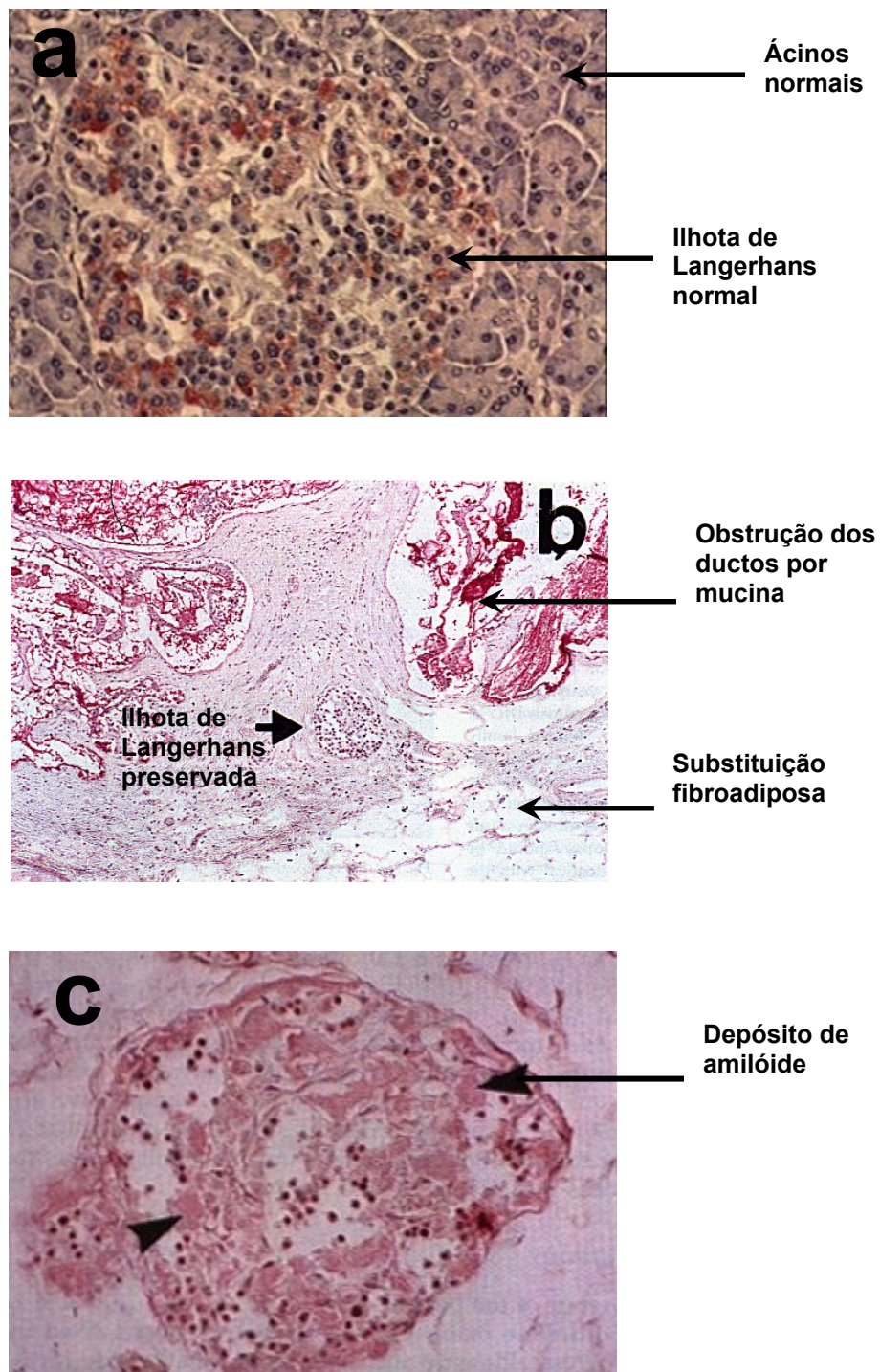
A porção exócrina, que representa 80% a 85% do pâncreas, é constituída de numerosas glândulas pequenas (ácinos) que lançam seus produtos na luz acinar através de vesículas contendo zimógeno. Canais extremamente finos drenam cada ácino secretório, anastomosam-se para formar o sistema de ductos pancreáticos. O epitélio ductal é responsável pela secreção de eletrólitos e muco nos ductos principais. O pâncreas secreta de 2 a 2,5 litros por dia de líquido rico em bicarbonato, contendo enzimas digestivas e proenzimas.

O pâncreas endócrino consiste em cerca de um milhão de aglomerados microscópicos de células, a ilhota de Langerhans. Embriologicamente, as células da ilhota originam-se em muitos pontos ao longo do sistema tubuloductal do pâncreas. No adulto, a maioria das ilhotas mede de 100 a 200µm e consiste em quatro tipos de células principais. Os tipos principais são células beta produtoras de insulina, as células alfa secretoras de glucagon, as células delta que contêm somatostatina e as células PP que contêm o polipeptídeo pancreático.

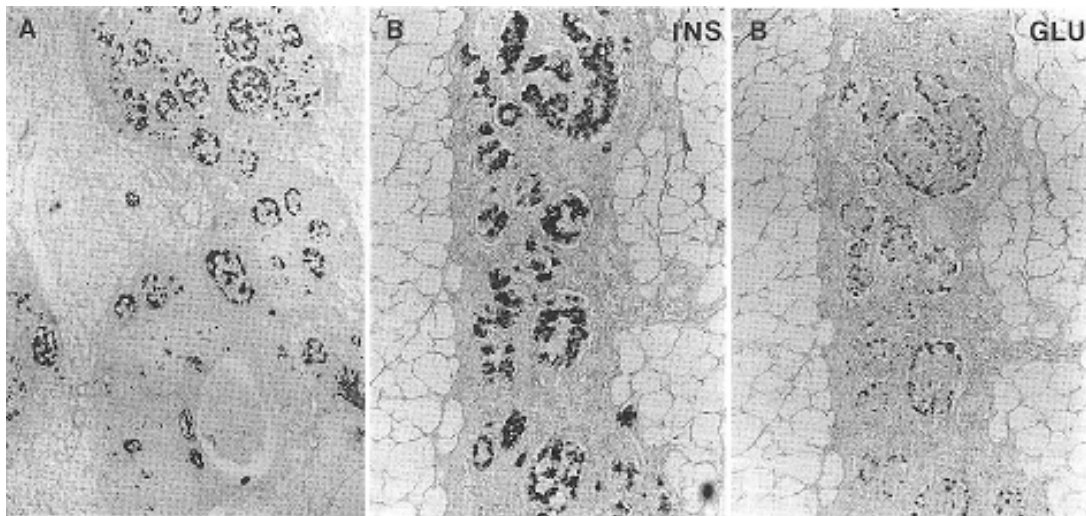
A doença exócrina da FC inicia-se pelo acúmulo de muco nos ductos pequenos, com algum grau de dilatação das glândulas exócrinas já evidentes em lactentes; em crianças maiores e adolescentes, os ductos estão totalmente obstruídos causando atrofia dos ácinos e fibrose

progressiva. Pode ocorrer atrofia total da parte exócrina do pâncreas, persistindo apenas a ilhota de Langerhans dentro de um estroma fibroadiposo (Figura 3).

Admite-se, classicamente, que o DRFC seja consequência da distorção na arquitetura da ilhota de Langerhans, determinada pela degeneração fibroadiposa do pâncreas exócrino. Contudo, apesar da insuficiência exócrina afetar 85% dos pacientes com FC e de as alterações histológicas serem tão importantes, nem todos os pacientes desenvolvem intolerância à glicose ao longo de suas vidas (Figura 4). Estudos de autópsia<sup>23, 25</sup> não conseguiram demonstrar se as lesões da ilhota seriam significativamente mais importantes nos pacientes com DRFC do que nos não-diabéticos e, desta forma, não esclareceram se o *diabetes* da FC se deva simplesmente a um dano mais intenso à ilhota causado pela fibrose do pâncreas exócrino. Parece existir algum outro fator predisponente para que alguns pacientes portadores de FC desenvolvam o *Diabetes Mellitus*.



**Figura 3.** a: Tecido pancreático normal. b: Ilhota de Langerhans normal em paciente portador de FC com insuficiência pancreática exócrina. c: Depósito de amilóide em ilhota de paciente portador de FC e *Diabetes Mellitus*. Modificado de Couce *et al*<sup>25</sup> e O'Toole *et al*.<sup>14</sup>



**Figura 4.** Agrupamento de ilhotas de Langerhans em meio à substituição fibroadiposa do Tecido exócrino em paciente de 16 anos portador de FC sem distúrbio glicêmico. Modificado de *Lohr et al.*<sup>26</sup>.

A resistência à ação periférica da insulina acontece em menor magnitude que no DM do tipo 2. Ela é maior durante as fases de agudização pulmonar, o que sugere que a ação prejudicada da insulina aconteça secundariamente ao processo inflamatório crônico subjacente. A resistência insulínica acontece em território hepático, como também é descrita resistência à ação anticatabólica no metabolismo protéico<sup>20, 21, 27, 28, 29</sup>. A deficiência insulínica é vista, tradicionalmente, como causa primária do DRFC, porém os estudos não confirmam a existência de uma insuficiência global, mas a presença de uma cinética secretora alterada<sup>18, 23, 30, 31, 32, 33</sup>.

Quando se analisam as respostas de insulina obtidas no OGTT, a maioria dos estudos<sup>18, 34</sup> relata capacidade de secreção total normal em todas as categorias de tolerância à glicose, até que os pacientes desenvolvam DRFC com hiperglicemia de jejum. Apesar desta resposta quantitativamente normal, tem-se verificado um atraso progressivo no tempo

de pico de resposta insulínica, que parece estar mais retardado à medida que se agrava a intolerância à glicose.

Apesar de terem sido descritas alterações na secreção de insulina em crianças com FC semelhantes às vistas em adultos, evidências epidemiológicas sugerem que a incidência de DRFC é baixa em crianças<sup>35,36</sup>. A função pulmonar agrava-se com a idade, acreditando-se que o processo inflamatório possa ser a causa desta deterioração progressiva. A inflamação ocorre mesmo em pacientes que não apresentam infecção pulmonar identificável; níveis de citocinas aumentados poderiam causar alterações metabólicas que precipitariam a evolução para o DRFC<sup>37</sup>.

A evolução do estado de tolerância normal à glicose até o DRFC com hiperglicemia de jejum é ainda pouco compreendida. Estudos têm demonstrado um declínio lento, mas progressivo da tolerância à glicose, que geralmente se inicia após a puberdade<sup>21,38</sup>. O DRFC, via de regra, manifesta-se entre 15 e 20 anos e parece acrescentar maior gravidade à doença fibrocística. A taxa de mortalidade é seis vezes maior entre portadores de DRFC e destes, menos de 25% sobrevivem aos 30 anos<sup>15</sup>. Existe também uma forte associação com o agravamento da função pulmonar<sup>39,40</sup>. É ainda controverso se o estado pré-diabético apresenta relação com o declínio da função pulmonar e sobrevida dos pacientes<sup>20,21,29,38</sup>, assim como ainda é especulativo se a intervenção precoce com insulina ou outra droga antidiabética possa interferir nesta evolução<sup>13,38,41</sup>.

Sintomas comuns ao *diabetes*, como poliúria, polidipsia, podem não ser reconhecidos na FC. Sintomas como desidratação, letargia, fraqueza,

fadiga, dificuldade na manutenção do peso e piora inexplicável da função pulmonar podem ser também manifestações da doença pulmonar e infecções<sup>22</sup>. Sempre que um paciente portador de FC apresentar dificuldade na manutenção do peso, a avaliação de *diabetes* deverá ser realizada.

A American Diabetes Association (ADA)<sup>42</sup>, desde 1997, classifica o DRFC na categoria de “outros tipos específicos – doenças do pâncreas exócrino”. A conferência para consenso em *diabetes* da Cystic Fibrosis Foundation (EUA e Canadá), reunida em fevereiro de 1998<sup>27, 36</sup>, adotou os critérios estabelecidos pela ADA (1997)<sup>42</sup>, também para o diagnóstico do DRFC. Considerou que a glicemia de 2 horas após o teste de sobrecarga oral de glicose (glicemia 2h OGTT) > 200 mg/dL acarreta o mesmo risco de complicações que a hiperglicemia de jejum (> 126 mg/dL), recomendando que o diagnóstico dos estados de tolerância à glicose na FC seja baseado na glicemia de jejum, como também na glicemia 2h OGTT.

Portanto, este consenso reconheceu duas categorias de *Diabetes Mellitus* na FC, baseadas na presença ou ausência de hiperglicemia de jejum, isto é, o *Diabetes Mellitus* Relacionado à Fibrose Cística **sem** Hiperglicemia de Jejum (DRFC sem HJ) e o *Diabetes Mellitus* relacionado à fibrose cística **com** hiperglicemia de jejum (DRFC com HJ), a qual pode estar presente o tempo todo (DRFC crônica) ou esporadicamente (DRFC intermitente)<sup>27</sup>.

O centro de FC da Universidade de Minnesota realiza OGTT, anualmente, em todo paciente maior de cinco anos<sup>36, 37</sup>. Estimam que  $35 \pm 2\%$  dos pacientes apresentam tolerância normal à glicose (TGN);  $37 \pm 2\%$

têm intolerância à glicose (IGT);  $17 \pm 2\%$  têm DRFC sem HJ e 11% têm DRFC com HJ <sup>27, 37</sup>. A proporção de pacientes portadores de FC que desenvolvem DRFC aumentou com a idade. A prevalência de DRFC foi de 9%, 26%, 35% e 43% em pacientes com idades entre 5 a 9 anos, 10 a 19, 20 a 30 e maiores de 30, respectivamente <sup>19, 28, 36</sup>. Todavia, quando se analisa o registro de pacientes da Cystic Fibrosis Foundation <sup>12</sup> pela frequência de pacientes em insulino-terapia, a prevalência de DM insulino-dependente em pacientes menores de 10 anos e adultos maiores de 18, nos EUA, cai para 1% e 8%, respectivamente.

Nos últimos cinco anos, realizando o OGTT anualmente em pacientes portadores de FC acompanhados no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tem-se verificado falta de concordância entre as respostas glicêmicas sucessivas.

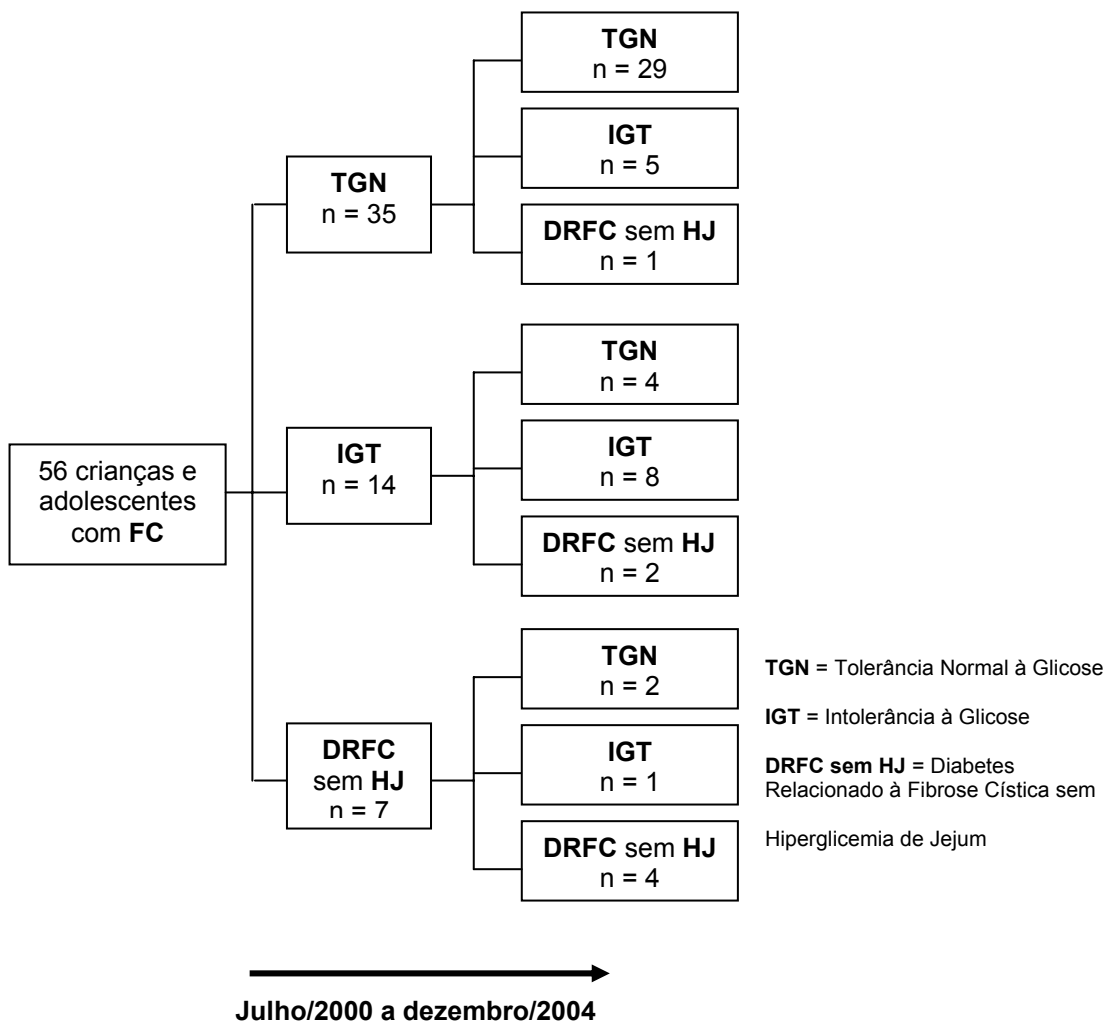
Num grupo de 96 pacientes, o OGTT foi realizado pelo menos uma vez em 56 casos: duas em 29 pacientes, três em 12 e quatro em apenas dois pacientes. Nos OGTTs anuais, houve reclassificação da categoria de tolerância à glicose em 15 pacientes, porém, não necessariamente para piora (Figura 5).

Neste período, onze casos (11% da população acompanhada) foram diagnosticados como DRFC com HJ por apresentarem descompensação clínica do *diabetes* com glicemias aleatórias  $> 200$  mg/dL ou glicemia de jejum  $> 126$  mg/dL, acometendo mais freqüentemente pacientes do sexo feminino (9F:2M), portadores da mutação  $\Delta F508$  (nove entre 11 casos),



colonizados cronicamente pela *Pseudomonas aeruginosa* (10 entre 11 casos), na faixa etária dos 15 aos 19 anos (6 entre 11 casos).

Alterações da tolerância à glicose foram diagnosticadas em 40% (22 entre 56 casos) da população que realizou o OGTT, sendo mais frequentes (20 entre 22 casos) a partir dos 10 anos. O sexo feminino foi o mais acometido (14 entre 22 casos). A mutação  $\Delta F508$  esteve presente em 60% da população analisada, composta por 23% de homozigotos e 47% de heterozigotos.



**Figura 5.** Classificação das categorias de tolerância à glicose pelo OGTT ao início e no final do período entre julho/2000 e dezembro/2004.

Nas faixas etárias entre 5 a 9 anos, 10 a 14, 15 a 19 e 20 anos completos, a frequência de DRFC com HJ foi de 3%, 6%, 21% e 25%, respectivamente, enquanto que a frequência de alterações da tolerância à glicose no OGTT (IGT e DRFC sem HJ) foi de 22%, 50%, 39% e 25%, respectivamente.

Frente à variabilidade de respostas glicêmicas apresentadas por estes pacientes durante os anos sucessivos, formulou-se a hipótese de que a resposta glicêmica obtida através do OGTT possa não representar um método adequado de acompanhamento da disfunção progressiva de célula betapancreática em pacientes portadores de FC. Existem outras formas de se avaliar o grau de reserva funcional de célula beta, como, por exemplo, pela capacidade de secreção de insulina ou de peptídeo-C após estímulo oral com glicose, gorduras e proteínas ou depois do estímulo intravenoso com glicose, arginina ou glucagon <sup>43</sup>.

A dosagem das concentrações de peptídeo-C após um teste de tolerância à dieta mista (tipo Sustacal), como método de avaliação da reserva endógena de secreção de insulina, foi consagrada pelo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) na sua fase de inclusão da casuística (1983-1989) <sup>44</sup>, permitindo maior conhecimento da história natural da reserva funcional da célula beta no DM tipo1 em função da idade, duração da doença e grau de controle metabólico <sup>44, 45</sup>.

Vários fatores limitam a utilização das concentrações periféricas de insulina como uma medida de função de célula beta, como, por exemplo, uma substancial extração hepática da insulina (aproximadamente 50% na

sua primeira passagem), a incapacidade de muitos ensaios de insulina em diferenciar a insulina de intermediários da proinsulina, o clareamento periférico variável da insulina em condições fisiológicas, a meia-vida de aproximadamente 10 minutos, a incapacidade de se obterem medidas acuradas na presença de anticorpos antinsulina e na incapacidade dos ensaios de insulina em diferenciar insulina exógena da endógena <sup>44</sup>.

A dosagem das concentrações periféricas do peptídeo-C é a abordagem alternativa mais comumente aplicada para a avaliação da função residual de célula beta. O peptídeo-C é considerado um bom marcador da secreção de insulina por causa de sua secreção equimolar à insulina, por sofrer extração hepática irrelevante, por apresentar uma meia-vida de 35 minutos mais longa que a da insulina e um clareamento periférico constante em concentrações plasmáticas diferentes e durante as variações glicêmicas<sup>44</sup>.

Em 2001, o National Institutes of Health (NIH) e a ADA adotaram a dosagem das concentrações de peptídeo-C como medida de eficácia principal em estudos planejados para avaliar o grau de melhora, como também de preservação da função de célula beta, mediante novas modalidades terapêuticas <sup>44</sup>.

Foi proposta, então, a avaliação da capacidade funcional de célula beta de pacientes portadores de FC por meio de dosagens de peptídeo-C, insulina, proinsulina através do teste de tolerância à dieta mista, semelhante ao Sustacal/Boost, testando sua concordância com o OGTT e poder diagnóstico no acompanhamento da história natural do DRFC.

Dosagens de glicose plasmática serão realizadas para comparação com as categorias de tolerância à glicose obtidas no OGTT, assim como serão comparadas as respostas de peptídeo-C, insulina, proinsulina e glucagon nos dois tipos de estímulo.

## **2 OBJETIVOS**

---

## **2.1 GERAL**

Avaliar a reserva funcional do pâncreas endócrino em crianças e adolescentes portadores de FC acompanhados no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo no período de junho/2004 a agosto/2005.

## **2.2 ESPECÍFICOS**

- a. Comparar as respostas de glicose, insulina, proinsulina, peptídeo-C e glucagon obtidas no teste de sobrecarga oral à glicose com aquelas obtidas em um teste de tolerância à dieta mista (TTDM) em pacientes portadores de fibrose cística maiores de cinco anos.
- b. Verificar o poder de diagnóstico das dosagens de insulina, proinsulina, peptídeo-C e glucagon obtidas durante o OGTT e o TTDM nos tempos 0, 30 e 120 minutos.

## **3 CASUÍSTICA**

---

### 3.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram convidados a participar do estudo 71 pacientes regularmente acompanhados na Unidade de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo no período de junho/2004 a agosto/2005, segundo os seguintes **critérios de inclusão**:

- Diagnóstico de FC realizado segundo o consenso internacional estabelecido pelo Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel em 1998 <sup>46</sup>.
- Idade igual ou superior a cinco anos.
- Presença de insuficiência pancreática exócrina em reposição de enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis.

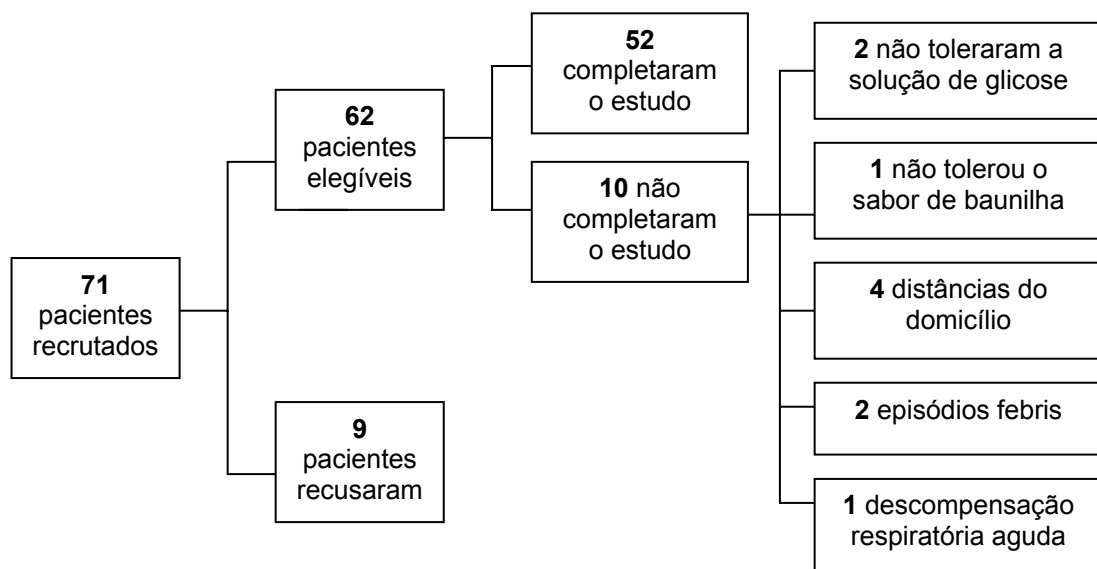
Foram constituídos os seguintes **critérios de exclusão**:

- Presença de mais de um marcador imunológico para DM do tipo 1 em títulos significantes.
- Quadro diabético descompensado com poliúria, polidipsia, emagrecimento e glicemia aleatória  $\geq 200$  mg/dL..



- Pacientes submetidos à antibioticoterapia parenteral ou corticoterapia nas últimas quatro semanas.
- Quadro de descompensação pulmonar aguda.

Dos 62 pacientes elegíveis, 52 completaram o estudo (Figura 6), sendo agrupados conforme a faixa etária: entre 5 e 9 anos e 11 meses ( $n = 12$ ), entre 10 e 14 anos e 11 meses ( $n = 21$ ) e entre 15 e 19 anos e 11 meses ( $n = 14$ ), individualizando-se um grupo de portadores de DRFC com HJ em insulino-terapia ( $n = 5$ ).



**Figura 6.** Composição da casuística.

### **3.1.1 Consentimento Informado**

Todos os pacientes, assim como também os seus responsáveis legais foram informados quanto ao caráter investigativo e aos eventuais desconfortos dos testes propostos através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, previamente analisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de Pesquisa nº 967/02).

## **4 MÉTODOS**

---

#### 4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

O diagnóstico de FC foi realizado segundo o consenso internacional estabelecido pelo Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel, em 1998 <sup>46</sup>. Foram considerados o quadro clínico sugestivo e duas dosagens de cloro no suor acima de 60 mEq/L, pela técnica de iontoforese por pilocarpina pela técnica de Gibson e Cooke, ou identificação de mutações nos dois alelos na análise genética dos pacientes <sup>47, 48</sup>.

A pesquisa genética da mutação  $\Delta F508$  foi realizada no Laboratório do Instituto da Criança a partir de DNA extraído de sangue periférico. O fragmento do gene CFTR, de 98 pares de bases (bp), que engloba a região afetada pela deleção  $\Delta F508$ , foi obtido e amplificado (Minicycler PT-150, MJ Research) por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR), utilizando-se os *primers* C16B e C16D <sup>49</sup>.

O estado nutricional foi avaliado pelo Índice de Massa Corpóreo (IMC) calculado como peso (kg)/ estatura (m<sup>2</sup>), expresso em percentis de IMC e pela estatura (cm), expressa em percentis de estatura, ambos de acordo com sexo e idade, conforme as curvas NCHS (2000) <sup>50</sup>.

O desenvolvimento puberal foi avaliado pelos critérios de Tanner <sup>51, 52</sup> para pêlos pubianos (P), volume mamário (M), genitália externa masculina (G), com estágio 1 representando características pré-adolescentes e estágio 5 representando características adultas.

A colonização bacteriana do trato respiratório destes pacientes é habitualmente avaliada, mensal ou bimestralmente, por cultura do escarro ou esfregaço de orofaringe. As culturas foram realizadas na Seção de Microbiologia do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Universidade de São Paulo. O material foi semeado em placas contendo os seguintes meios de cultura: ágar sangue, ágar chocolate, ágar MacConkey <sup>48</sup>. Foram classificados como colonizados crônicos por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) pacientes com pelo menos três culturas positivas em um intervalo de, pelo menos, seis meses, com, pelo menos, um mês de diferença entre elas <sup>3</sup>.

Pesquisa dos medicamentos em uso recente foi realizada antes de cada teste. Habitualmente, estes pacientes recebem:

- suplementação de enzimas pancreáticas (lipase, amilase e protease) antes e durante as refeições;
- vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) uma vez ao dia;
- triglicérides de cadeia média em uma ou duas refeições;
- suplemento alimentar hipercalórico (Sustain<sup>®</sup> – Support, cada porção de 40g fornece 13g de proteína, 40g de carboidratos e 7g de lipídios) no leite duas a três vezes ao dia;
- inalação com dornase alfa (enzima desoxirribonuclease), que cliva seletivamente DNA, reduzindo a viscosidade das secreções pulmonares nos portadores de FC.

Freqüentemente, recebem um antagonista do receptor H<sub>2</sub>, a ranitidina ou um inibidor da bomba de prótons, omeprazol para gastrite ou para melhorar a absorção das enzimas pancreáticas e o procinético bromoprida para refluxo gastroesofágico. A indicação de tratamento do estado de colonização por PA dependerá da avaliação da função pulmonar, utilizando-se antibioticoterapia oral e, conforme o caso, a tobramicina inalatória (Tobi).

O Ácido Ursodesoxicólico (UDCA) costuma ser indicado quando se detectam alterações ultra-sonográficas do fígado ou aumento das enzimas hepáticas em níveis uma vez e meia acima do limite superior da normalidade.

Esporadicamente, utilizam drogas broncodilatadoras ou corticosteróides inalatórios. Pacientes submetidos à antibioticoterapia parenteral e corticoterapia oral nas últimas quatro semanas foram excluídos do estudo.

Marcadores imunológicos para DM tipo 1 (anticorpos antinsulina, anticorpo antidecarboxilase do ácido glutâmico (GAD) e anticorpo antiproteína tirosinofosfatase (IA2) foram pesquisados ao início de cada teste, sendo considerada sugestivo de risco para DM tipo 1 a positividade de, pelo menos, dois auto-anticorpos.

Para determinação do Anticorpo Antiinsulina Humana (IAA), utilizaram-se cerca de 10 000 a 15 000 cpm/0,2 mL de insulina humana marcada com iodo (I)<sup>125</sup> de alta atividade específica fornecido pela AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (CAT IM 166) para incubação com 0,05 mL de soros desconhecidos por 48 horas a 4°C. Para cada amostra desconhecida são encubados quatro tubos com insulina marcada e soro, sendo que em dois tubos, é acrescentada também insulina humana não-

radioativa em excesso (10 mU/mL de soro) para determinar a ligação inespecífica do soro à insulina.

Após 48 horas de incubação, uma solução de polietilenoglicol é acrescentada para agregar os imunocomplexos e precipitá-los por centrifugação. Os tubos com os precipitados radioativos são contados após o descarte da solução sobrenadante. A capacidade ligante de cada soro é calculada considerando-se: a atividade específica da insulina radioativa utilizada, o valor médio da insulina marcada usada em cada um dos tubos e o valor obtido na incubação com excesso de insulina não-radioativa (ligação inespecífica) para serem descontados dos tubos de amostra incubados apenas com insulina marcada (ligação total), obtendo-se, assim, a ligação específica do anticorpo presente em cada amostra de soro. Cada tubo é contado por 5 minutos no contador gama automático PACKARD-COBRA. Para a nossa população, foram considerados normais os valores até 100 nU/mL.

Para a determinação do anticorpo antidecarboxilase do Ácido Glutâmico (GAD), utilizou-se o *kit* comercializado pela RSR (Cardiff, Reino Unido) para radioimunoensaio (RIA), com sensibilidade e especificidade de 100% e coeficiente de variação intra e interensaio de 3,58% e 4,9%, respectivamente. O valor-limite da normalidade é de até 1,0 U/mL.

Para a determinação do anticorpo antiproteína tirosinofosfatase (IA2), utilizou-se o *kit* comercializado pela RSR (Cardiff, Reino Unido) para RIA, com sensibilidade e especificidade de 100% e coeficiente de variação intra e interensaio de 4,3% e 3,4%, respectivamente. O valor-limite da normalidade é de até 1,0 U/mL.

## 4.2 AVALIAÇÃO METABÓLICA

O controle da esteatorréia foi medido pela pesquisa de gordura fecal pelo método de Sudan III, considerando-se controle adequado, valores iguais ou inferiores a ++ e mau controle quando superiores a +++.

A função hepática foi avaliada pelos níveis séricos da Transaminase Oxalacética (TGO), dosada pelo método cinético (UV) IFCC, da Transaminase Pirúvica (TGP), pelo método enzimático (UV) IFCC, da Gama Glutamiltransferase (GGT), pelo método colorimétrico enzimático, da fosfatase alcalina, pelo método cinético com P-Nitrofenilfosfato, do Tempo de Protrombina (TP), pelo método de Quick, do Tempo de Tromboplastina Parcial Ativado (TTPA), pelo método de ativação pelo ácido elágico, e do Tempo de Trombina (TT), pelo método de conversão do fibrinogênio funcional para fibrina por adição de trombina. As dosagens séricas de colesterol total e triglicérides foram realizadas pelo método colorimétrico enzimático (CHOD/PAP).

A função renal foi avaliada pelos níveis séricos de uréia, pelo método cinético urease e glutamato desidrogenase e dosagem da creatinina, e pela reação de Jaffe (picrato alcalino).

A ultra-sonografia de abdome total foi realizada para investigação de alterações em fígado, vesícula biliar, pâncreas e baço.

No grupo portador de DRFC com HJ foram realizadas medidas de glicemia de jejum, pelo método hexoquinase UV (Integra Glicose<sup>®</sup>, ROCHE Diagnostics, Mannheim) e de hemoglobina glicada (A1c), pelo imunoensaio



de inibição turbidimétrica de sangue total hemolisado (Tina-quant<sup>®</sup> HbA1c II, ROCHE Diagnostics, Mannheim) anteriormente à realização do teste de tolerância à dieta mista.

O Teste de Tolerância Oral à Glicose (OGTT) foi realizado após 8 a 12 horas de jejum, quando o paciente recebeu uma sobrecarga oral de glicose, na dose de 1,75 g/kg de massa corpórea (máximo de 75 g), sendo coletadas amostras de sangue venoso nos instantes: 0 (basal), 30, 60, 90, 120 e 180 minutos após a sobrecarga para dosagens de glicose, insulina, peptídeo-C, proinsulina, glucagon.

O teste de tolerância à dieta mista líquida (TTDM)<sup>36, 37</sup> foi realizado após 8 a 12 horas de jejum, quando o paciente ingeriu, em até 15 minutos, uma sobrecarga oral do complemento nutricional balanceado e normocalórico, PROFORT<sup>®</sup> (Abbott), 7 mL/kg de massa corpórea (máx. 360 kcal), que contém composição nutricional (13 g/dL de carboidratos, 6,3 g/dL de proteínas e 2,6 g/dL de gorduras, correspondendo a 1 cal/mL) semelhante ao SUSTACAL<sup>®</sup> (14 g/dL de carboidratos, 6,1 g/dL de proteínas e 2,2 g/dL de gorduras, correspondendo a 1 cal/mL) e está disponível no mercado brasileiro. Foram coletadas amostras de sangue venoso nos instantes: 0 (basal), 30, 60, 90, 120 e 180 minutos após a sobrecarga, para dosagens de glicose, insulina, peptídeo-C, proinsulina, glucagon.

Os pacientes portadores de DRFC com HJ realizaram o TTDM após 8 a 12 horas de jejum, com a omissão da dose de insulina da manhã, desde que apresentassem glicemia capilar entre 70 e 200 mg/dL na ocasião do teste<sup>37</sup>.

Os testes de sobrecarga foram realizados no Laboratório do Instituto da Criança sob a supervisão da pesquisadora executante e equipe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Instituto da Criança. Os testes (OGTT e TTDM) foram realizados dentro de um período não superior a dez semanas, para que fossem comparados nas mesmas condições clínicas de cada paciente.

As dosagens de glicose plasmática foram realizadas em duplicata, imediatamente após o término dos testes, pelo método hexoquinase UV (Integra Glicose<sup>®</sup>, ROCHE Diagnostics, Mannheim) automatizado para o equipamento COBAS INTEGRA 400 (ROCHE Diagnostics, Mannheim), com coeficiente de variação intra e interensaio de 1,7% e 2,6%, respectivamente.

Alíquotas de soro e plasma foram armazenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  para realização das dosagens de insulina específica, proinsulina, peptídeo-C e glucagon, ao mesmo tempo, pareadas e em duplicata.

A insulina no soro foi determinada por radioimunoensaio (RIA), em fase líquida, com o anticorpo específico antinsulina humana fornecido pela LINCO RESEARCH (HI-14K), que possui reatividade cruzada com a proinsulina ( $< 0,2\%$ ). A curva foi linear até  $200 \mu\text{U/mL}$  e o limite de detecção, de  $2 \mu\text{U/mL}$ . As amostras foram dosadas em duplicatas e, quando em concentrações extremas (alto demais ou abaixo do limite de detecção), foram reavaliadas com volumes e diluições adequadas para confirmação. Para amostras com concentrações próximas de  $15 \mu\text{U/mL}$ , a variação intra-ensaio foi de  $6,8\%$  e interensaio foi de  $7,1\%$ . Entre as duplicatas, a variação foi inferior a  $5\%$ . Os níveis normais para insulina em jejum foram considerados no intervalo de  $5$  a  $15 \mu\text{U/mL}$  ( $34,7$  a  $104,2 \text{ pmol/L}$ ).

A proinsulina humana foi determinada no soro por RIA em fase líquida e duplo anticorpo. Utilizaram-se os reagentes da LINCO RESEARCH (HPI-15K), que têm reatividade cruzada  $< 0,1\%$  com a insulina e peptídeo-C. O limite de sensibilidade do método foi de 2 pmol/L e a curva apresentou linearidade até 100 pmol/L. Amostras séricas foram diluídas para reavaliação quando em níveis muito elevados. As variações interensaio para 10 pmol/L foram de 10% e para 56 pmol/L, de 5,3%, sendo as variações entre as duplicatas inferiores a 5%. Foram considerados como normais valores de proinsulina em jejum de  $7,9 \pm 1,5$  pmol/L.

O glucagon foi determinado no plasma por RIA em fase líquida, por duplo anticorpo, utilizando-se os reagentes da LINCO RESEARCH (GL-32K). As amostras plasmáticas foram coletadas em tubos com EDTA gelados, acrescentando-se 2% de Aprotinina da Sigma A 6279 como inibidor de proteases, sendo centrifugadas sob refrigeração. O limite de sensibilidade do método foi de 20 pg/mL, apresentando linearidade até 400 pg/mL. Os coeficientes de variação intra e interensaio foram de 4,4% e 6,5%, respectivamente. Concentrações entre 20 e 150 pg/mL foram consideradas como normais em jejum.

O peptídeo-C foi determinado no soro pelo método de RIA em fase líquida e duplo anticorpo, utilizando-se o *kit* comercializado pela Diagnostics Systems Laboratories, Inc (7000-RIA). A incubação adotada para o sistema é, durante toda a noite, a 4°C, para evitar variabilidade entre os ensaios. Os cálculos foram efetuados pelo programa automatizado de contagem de radioatividade e os resultados, processados a partir da curva-padrão corrida

no ensaio (PACKARD-COBRA auto-gamma). O limite de detecção do ensaio é de 0,1 ng/mL e a curva-padrão apresenta linearidade com até 20 ng/mL. As amostras foram avaliadas em duplicata, havendo uma variação menor de 3,5% entre elas. Para uma amostra controle, a variação intra-ensaio foi de 3,3% e interensaios, de 5,3%. Concentrações entre 1,1 a 3,5 ng/mL (0,35 a 1,36 nmol/L) foram consideradas como normais em jejum.

A pesquisa dos anticorpos anti-GAD, anti-IA2 e anti-insulina, assim como as dosagens de insulina, peptídeo C, pró-insulina e glucagon foram realizados no Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaio (LIM 18) da FMUSP.

#### 4.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Neste estudo, além dos critérios recomendados pela conferência para consenso em *diabetes* da Cystic Fibrosis Foundation, 1998<sup>27, 36</sup>, também foram adotados os critérios de diagnóstico e classificação do DM estabelecidos pela American Diabetes Association, 2004<sup>53</sup>.

Por serem tradicionalmente utilizados para o diagnóstico dos distúrbios glicêmicos, os tempos 0 (basal) e 120 minutos, tanto no OGTT quanto no TTDM, foram escolhidos para realização da análise de comparação múltipla entre as concentrações médias de insulina, proinsulina, peptídeo-C e glucagon e o diagnóstico de tolerância à glicose (Normal, Pré-Diabetes, DRFC sem HJ e DRFC com HJ). O tempo 30 minutos foi escolhido para verificar seu poder diagnóstico no OGTT e no TTDM.

## **5 ANÁLISE ESTATÍSTICA**

---

A análise estatística teve como objetivo a comparação entre as respostas hormonais e da glicose obtidas durante os dois tipos de sobrecarga oral, através do teste de Wilcoxon para a comparação das variáveis contínuas pareadas, mas com distribuição não-normal em alguns tempos do estudo.

As comparações múltiplas entre as respostas hormonais e da glicose nos tempos 0, 30 e 120 minutos no OGTT e TTDM e os diagnósticos da tolerância à glicose (normal, pré-diabetes, DRFC sem HJ e DRFC com HJ) foram realizadas através do teste de Tukey HSD (Honest Significant Differences).

Estas análises foram processadas no programa estatístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS). O programa estatístico GraphPad Prism 4 foi utilizado para a realização das curvas dos valores médios das dosagens hormonais e da glicose obtidos no OGTT e TTDM, representados como média  $\pm$  erro padrão.

Níveis descritivos ( $p$ ) inferiores a 0,05 ( $\alpha = 5\%$ ) foram considerados como significantes.

## **6 RESULTADOS**

---

## 6.1 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DA POPULAÇÃO

A população do estudo foi composta por 52 crianças e adolescentes nas seguintes faixas etárias: entre 5 e 9 anos e 11 meses (n = 12); entre 10 e 14 anos e 11 meses (n = 21) e entre 15 e 19 anos e 11 meses (n = 19), sendo 26 do sexo masculino e 26 do feminino.

A mutação  $\Delta F508$  esteve presente em 37 casos, sendo 13 homozigotos e 24 heterozigotos; 12 deles apresentaram outros tipos de mutações e o genótipo não foi realizado em três pacientes.

Desta população, 22 pacientes eram portadores crônicos da bactéria PA, 12 eram portadores intermitentes e 18 casos apresentaram flora bacteriana diferente nas culturas de escarro ou orofaringe.

Cinco pacientes do grupo entre 15 e 19 anos, quatro do sexo feminino, eram portadores de DRFC com HJ, sendo todos portadores crônicos da PA. Dois casos eram homozigotos para a mutação  $\Delta F508$  e um heterozigoto.

As características antropométricas da população do estudo agrupada segundo a faixa etária, individualizando-se o grupo portador de DRFC com HJ, estão representadas na Tabela 1.



**Tabela 1** - Características Antropométricas segundo a Faixa Etária da População e no Grupo Portador de DRFC com HJ

<b>Dados Antropométricos</b>	<b>5 – 9 Anos</b>	<b>10 –14 Anos</b>	<b>15 – 19 Anos</b>	<b>DRFC com HJ</b>
<b>Nº de casos</b>	12	21	14	5
<b>Idade (anos)</b> (Média ± DP)	7,3 ± 1,4	11,5 ± 1,5	16,7 ± 1,4	16,6 ± 1,5
<b>Sexo (M:F)</b>	7:5	8:13	10:4	1:4
<b>ΔF508</b> Homo:Hetrozigoto	5:5	3:10	2:8	2:1
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> (Média ± DP)	15,9 ± 1,7	17,3 ± 2,5	17,6 ± 1,8	17,5 ± 2,6
<b>p IMC</b> (Mediana)	50	25	5	5
<b>Estatura (cm)</b> (Média ± DP)	120,5 ± 11,8	142,5 ± 9,1	164,6 ± 10,1	160,1 ± 5,0
<b>p Estatura</b> (Mediana)	25	10	25	25
<b>Tanner</b> T1:T2:T3:T4:T5	12:0:0:0:0	10:5:2:2:2	0:0:2:1:11	0:0:0:2:3

Os medicamentos usados habitualmente pelos pacientes à época do OGTT e TTDM estão relacionados no Anexo, Tabela A 5.

## **6.2 CARACTERIZAÇÃO METABÓLICA**

Os resultados dos testes utilizados para avaliação das funções hepática, renal, perfil lipídico, presença de gordura nas fezes e nível de hemoglobina glicada de cada paciente estão relacionadas no Anexo, Tabela A 2.

As médias das dosagens bioquímicas realizadas na avaliação da função hepática, renal, lipídica e da perda de gordura nas fezes, assim como o último resultado da hemoglobina glicada (A1c) do grupo portador de DRFC com HJ estão representadas na Tabela 2.

**Tabela 2** - Caracterização Bioquímica da População segundo a Faixa Etária e o Grupo Portador de DRFC com HJ. Resultados Expressos em Média  $\pm$  Desvio-Padrão

Bioquímica	5 – 9 Anos	10 –14 Anos	15 – 19 Anos	DRFC com HJ
<b>TGO</b> (< 47 U/L)	21 $\pm$ 3	28 $\pm$ 9	20 $\pm$ 8	30 $\pm$ 15
<b>TGP</b> (< 39 U/L)	17 $\pm$ 7	26 $\pm$ 15	20 $\pm$ 13	32 $\pm$ 20
<b>GGT</b> (<17 U/L)	12 $\pm$ 6	21 $\pm$ 16	22 $\pm$ 20	26 $\pm$ 17
<b>FALC</b> (<300 U/L)	235 $\pm$ 50	243 $\pm$ 79	217 $\pm$ 85	173 $\pm$ 103
<b>TP</b> (13,6-14,4 seg.)	15,6 $\pm$ 0,8	16,7 $\pm$ 5,7	17,5 $\pm$ 2,2	17,6 $\pm$ 2,9
<b>TTPA</b> (26-28 seg.)	32,2 $\pm$ 3,6	35,2 $\pm$ 5,1	32,7 $\pm$ 3,3	33,8 $\pm$ 6,9
<b>TT</b> (12-14 seg.)	13 $\pm$ 1,1	12,4 $\pm$ 1,0	12,1 $\pm$ 0,8	11,5 $\pm$ 0,8
<b>Colesterol T</b> (< 170 mg/dL)	135 $\pm$ 24	118 $\pm$ 32	117 $\pm$ 12	133 $\pm$ 54
<b>Triglicérides</b> (< 150 mg/dL)	77 $\pm$ 42	77 $\pm$ 39	76 $\pm$ 29	73 $\pm$ 12
<b>Uréia</b> (10-42 mg/dL)	25 $\pm$ 7	24 $\pm$ 7	26 $\pm$ 8	27 $\pm$ 11
<b>Creatinina</b> (0,3-1,0 mg/dL)	0,3 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1	0,6 $\pm$ 0,2	0,5 $\pm$ 0,1
<b>Sudam</b>	++/+++	+/+++	+/+++	+/+++

Os achados ultra-sonográficos mais freqüentes nestes pacientes estão representados, conforme sua faixa etária, na Tabela 3. As alterações ecográficas dos 48 pacientes examinados são apresentadas no Anexo, Tabela A 4.

**Tabela 3** - Características ultra-sonográficas representadas em número de casos alterados em um total de 48 pacientes examinados

<b>Ultra-Sonografia</b>	<b>5 – 9 Anos (n = 10)</b>	<b>10 –14 Anos (n = 19)</b>	<b>15 – 19 Anos (n = 14)</b>	<b>DRFC com HJ (n = 5)</b>	<b>Total (n = 48)</b>
<b>Fígado</b>					
Ecotextura heterogênea	2	5	4	0	11
Hepatomegalia	2	3	2	2	9
Hipertensão Portal	0	2	0	2	4
<b>Vesícula</b>					
Litíase	2	1	3	0	6
<b>Pâncreas</b>					
Hiperecogenicidade	9	18	14	5	46
Dimensões reduzidas	4	10	8	2	24
<b>Baço</b>					
Esplenomegalia	0	2	1	2	5

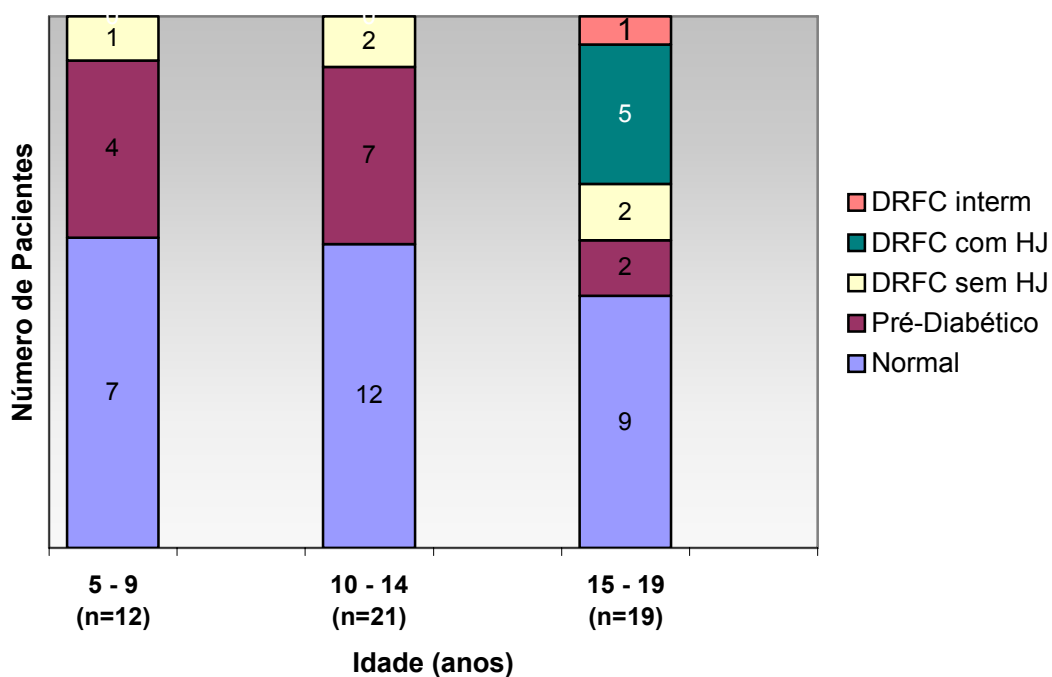
Houve positividade do anticorpo IAA (> 100 nU/mL) em quatro casos, três dos quais estão em insulinoterapia, e do anticorpo IA2 (>1,0 U/mL) em um caso; não havendo, porém, concomitância de dois anticorpos em títulos significativos em nenhum paciente. A frequência de marcadores imunológicos para DM tipo 1 na população do estudo está representada no Anexo, Tabela A 3.

### 6.3 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Foram classificados como **normais** 28 pacientes (53%) com glicemia de jejum < 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e glicemia de 2h < 140 mg/dL (7,8 mmol/L) no OGTT; como **pré-diabéticos** 13 pacientes (25%) com glicemia de jejum entre 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e 126 mg/dL (7 mmol/L), por apresentarem glicemia de jejum alterada pela média das três últimas dosagens, nos dois últimos meses, ou glicemia de 2h entre 140 mg/dL (7,8 mmol/L) e 200 mg/dL (11,1 mmol/L) no OGTT, por apresentarem intolerância à glicose; como **DRFC sem HJ**, cinco pacientes (10%) com glicemia de jejum < 126 mg/dL (7 mmol/L) e glicemia de 2h > 200 mg/dL (11,1 mmol/L) no OGTT; como **DRFC com HJ**, cinco pacientes (10%) com glicemia de jejum  $\geq$  126 mg/dL (7 mmol/L) e glicemia de 2h > 200 mg/dL (11,1 mmol/L) no OGTT e como **DRFC intermitente** um paciente (2%) com glicemia de jejum entre 100 mg/dL (5,5 mmol/L) e 126 mg/dL (7 mmol/L), ou seja, glicemia de jejum alterada pela média das três últimas dosagens, glicemia de 2h entre 140 (7,8 mmol/L) e 200 mg/dL (11,1 mmol/L) no OGTT (intolerância à glicose); no entanto, durante o processo de descompensação respiratória aguda, dois meses após a realização dos dois testes, apresentou glicemias aleatórias superiores a 250 mg/dL (13,8 mmol/L) durante a internação, necessitando de insulino terapia.

A freqüência dos diagnósticos da tolerância à glicose conforme a faixa etária da população, está apresentada no Gráfico 1.

**Gráfico 1** - Categorias de Tolerância à Glicose conforme Resultados da Glicemia de Jejum e Glicemia 2h OGTT na População do Estudo, segundo sua Faixa Etária. Resultados Expressos em Número de Casos



#### 6.4 RESPOSTAS AOS TESTES METABÓLICOS

Os resultados das dosagens de glicose, insulina, proinsulina, peptídeo-C e glucagon serão apresentados em unidades SI (Sistema Internacional de Medidas) para maior uniformidade das escalas.

Para converter valores de glicose de mmol/L para mg/dL, multiplicar por 18; para converter valores de peptídeo-C de nmol/L para ng/mL, dividir por 0,333; para converter valores de insulina de pmol/L para  $\mu$ U/mL, dividir por 6,945<sup>54</sup>.

## 6.5 RESPOSTAS OBTIDAS DURANTE O OGTT E TTDM

Pela observação das áreas sob as curvas obtidas pelas médias das respostas de glicose, insulina, proinsulina e peptídeo-C, nota-se uma tendência de respostas mais elevadas no OGTT do que no TTDM, com exceção do glucagon (Tabela 4).

**Tabela 4** - Áreas sob a Curva das Respostas de Glicose, Insulina, Proinsulina, Peptídeo-C e Glucagon no OGTT e TTDM

Área sob a Curva	OGTT	TTDM
Glicose ( $\text{mmol.L}^{-1} \cdot 3\text{h}^{-1}$ )	1 392	1 222
Insulina ( $\text{pmol.L}^{-1} \cdot 3\text{h}^{-1}$ )	58 461	49 125
Proinsulina ( $\text{pmol.L}^{-1} \cdot 3\text{h}^{-1}$ )	6 509	4 885
Peptídeo-C ( $\text{nmol.L}^{-1} \cdot 3\text{h}^{-1}$ )	520,7	471,9
Glucagon ( $\text{pg.mL}^{-1} \cdot 3\text{h}^{-1}$ )	10 689	12 454

### 6.5.1 Respostas Glicêmicas Obtidas durante o OGTT e o TTDM

As médias das concentrações de glicose obtidas durante o OGTT e o TTDM nos seis tempos de coleta estão apresentadas na Tabela 5.

Observa-se que o OGTT causou uma resposta mais elevada já a partir do instante 30 minutos até o final do teste (Gráfico 2).

**Tabela 5** - Comparação entre as respostas de glicose a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão

Diagnósticos	Glicose (mmol/L) – Tempo 0			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	4,86 (0,08)	28	4,95 (0,07)	28
Pré-Diabetes	5,10 (0,16)	13	5,13 (0,13)	13
DRFC sem HJ	5,42 (0,24)	5	5,47(0,26)	5
DRFC com HJ		5	6,14 (0,57)	5
DRFC intermitente	7,20	1	5,90	1
Glicose (mmol/L) – Tempo 30				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	8,19 (0,34)	28	7,96 (0,29)	28
Pré-Diabetes	8,64 (0,77)	13	8,78 (0,53)	13
DRFC sem HJ	10,51 (1,47)	5	9,48 (2,54)	5
DRFC com HJ		5	10,14 (1,02)	5
DRFC intermitente	10,30	1	9,10	1
Glicose (mmol/L) – Tempo 60				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	8,60 (0,40)	28	7,48 (0,42)	28
Pré-Diabetes	10,18 (0,95)	13	8,37 (0,62)	13
DRFC sem HJ	13,42 (1,91)	5	11,07 (1,66)	5
DRFC com HJ		5	13,39 (1,36)	5
DRFC intermitente	11,20	1	9,20	1
Glicose (mmol/L) - Tempo 90				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	7,05 (0,32)	28	5,95 (0,39)	28
Pré-Diabetes	9,88 (0,80)	13	6,65 (0,58)	13
DRFC sem HJ	15,70 (1,58)	5	10,89 (1,49)	5
DRFC com HJ		5	13,99 (1,92)	5
DRFC intermitente	11,30	1	5,70	1
Glicose (mmol/L) - Tempo 120				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	5,93 (0,17)	28	4,69 (0,22) §	28
Pré-Diabetes	8,73 (0,33)	13	5,37 (0,34) §	13
DRFC sem HJ	15,23 (1,42)	5	7,68 (0,80) #	5
DRFC com HJ		5	<b>11,57 (2,52)</b>	5
DRFC intermitente	9,20	1	4,70	1
Glicose (mmol/L) - Tempo 180				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	4,69 (0,24)	28	4,42 (0,13)	28
Pré-Diabetes	5,62 (0,48)	13	4,77 (0,19)	13
DRFC sem HJ	9,86 (2,03)	5	5,18 (0,42)	5
DRFC com HJ		5	8,86 (2,36)	5
DRFC intermitente	4,40	1	4,40	1
			4,42 (0,13)	

NOTA: § significa  $p < 0,001$ ; # significa  $p < 0,05$



Na comparação entre os dois testes, as médias dos níveis glicêmicos foram significativamente mais elevadas nos tempos 60, 90, 120 e 180 minutos no OGTT:  $9,75 \pm 0,46$  vs  $8,31 \pm 0,40$ ;  $9,03 \pm 0,53$  vs  $6,89 \pm 0,43$ ;  $7,95 \pm 0,49$  vs  $5,39 \pm 0,29$ ;  $5,71 \pm 0,42$  vs  $4,63 \pm 0,18$  mmol/L, respectivamente. (Tabela 6).

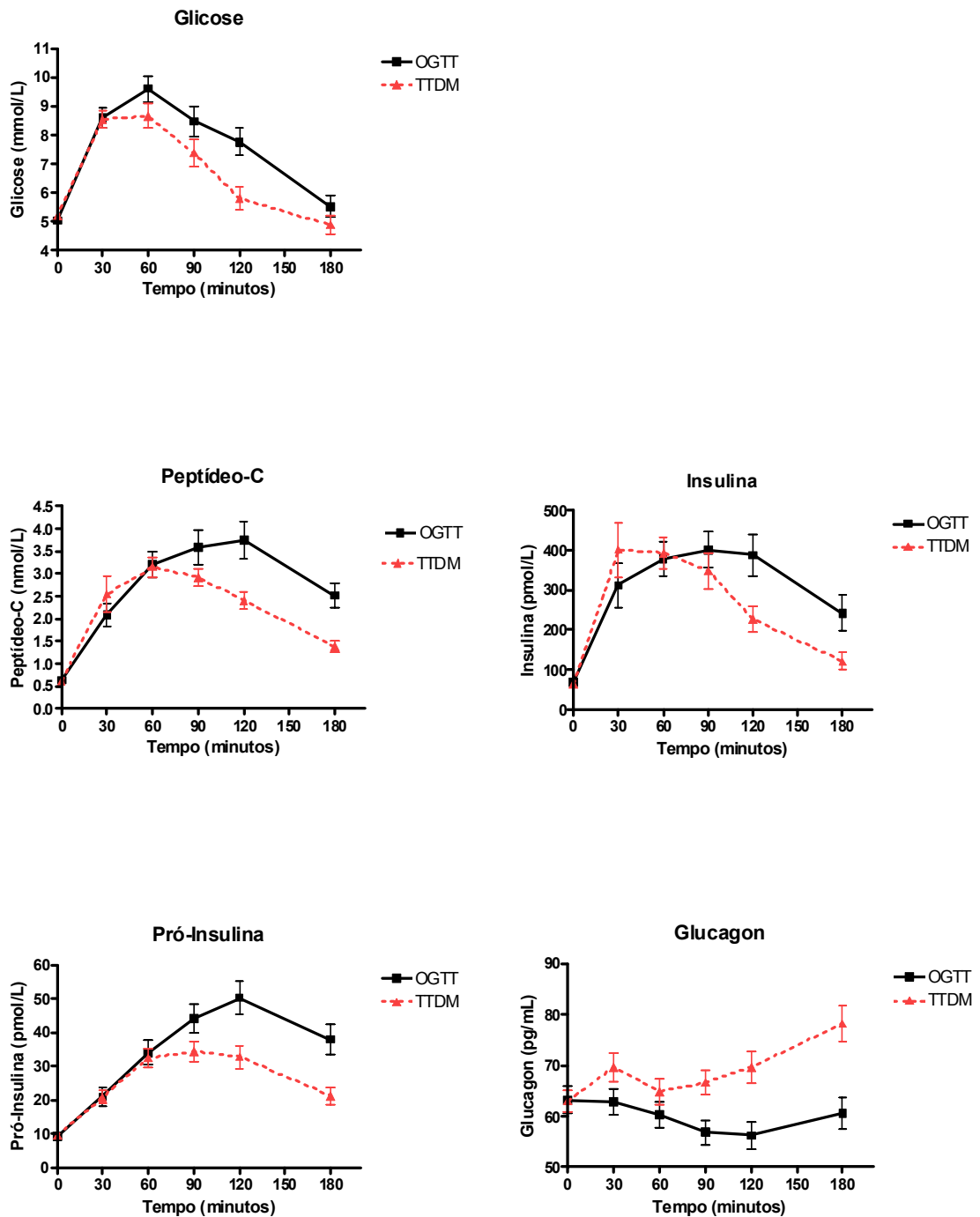
O grupo portador de DRFC com HJ que realizou somente o TTDM apresentou níveis médios de glicose persistentemente mais elevados que o restante da população do estudo (Gráficos 3 e 4).

**Tabela 6** - Comparação entre as Médias das Concentrações de Glicose (mmol/L) Dosadas nos Tempos 0, 30, 60, 90, 120, 180 Minutos no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média  $\pm$  Erro Padrão

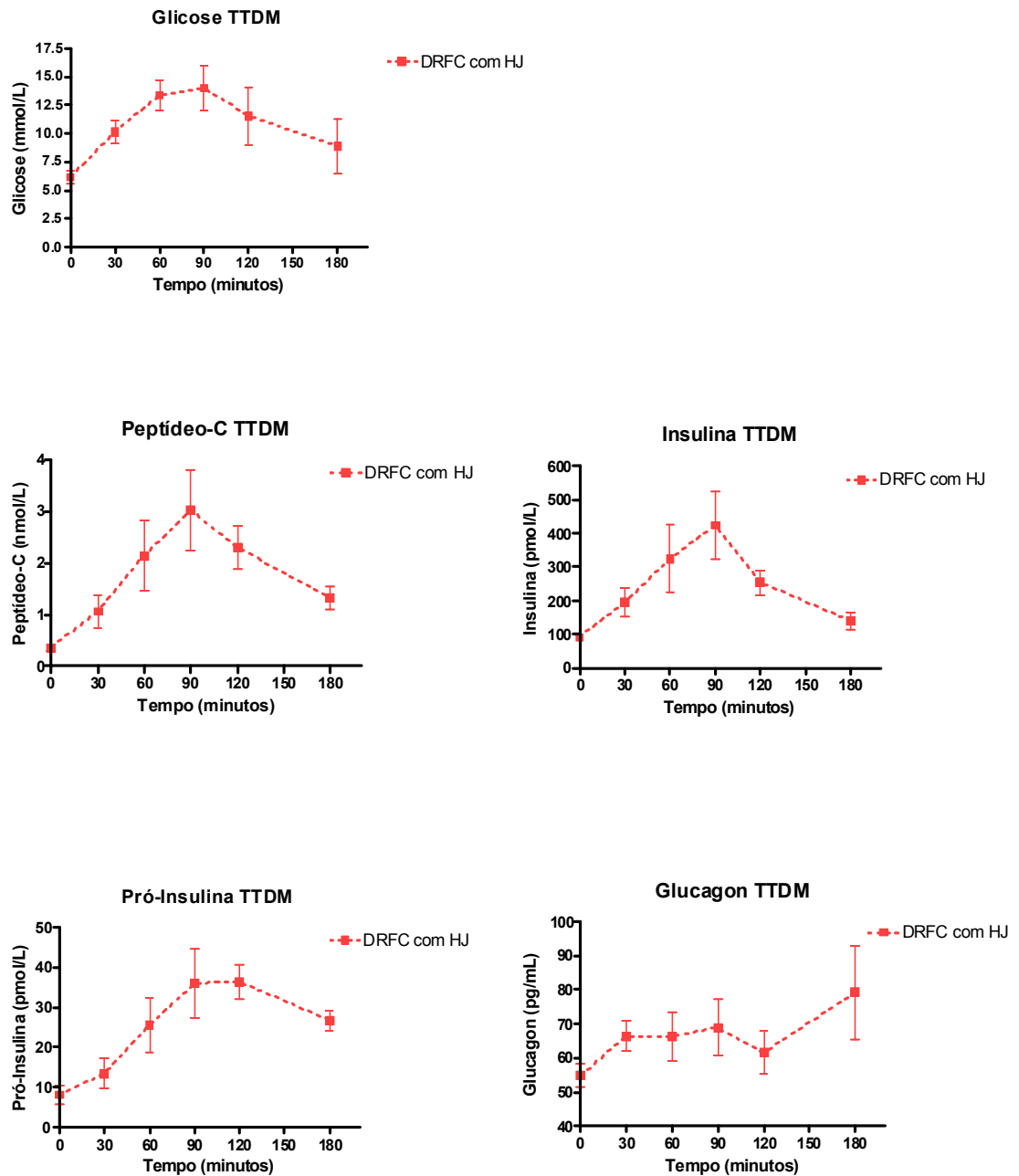
Glicose	Nº	Média	EP	P (Wilcoxon)	Ricc (p)
<b>OGTT 0</b>	47	5,12	0,09	0,672	0,630
<b>TTDM 0</b>	47	5,09	0,12		(<0,001)
<b>OGTT 30</b>	47	8,72	0,35	0,535	0,247
<b>TTDM 30</b>	47	8,43	0,31		(0,090)
<b>OGTT 60</b>	47	9,75	0,46	0,002	0,525
<b>TTDM 60</b>	47	8,31	0,40		(<0,001)
<b>OGTT 90</b>	47	9,03	0,53	< 0,001	0,728
<b>TTDM 90</b>	47	6,89	0,43		(<0,001)
<b>OGTT 120</b>	47	7,95	0,49	< 0,001	0,694
<b>TTDM 120</b>	47	5,39	0,29		(<0,001)
<b>OGTT 180</b>	44	5,71	0,42	0,015	0,505
<b>TTDM 180</b>	44	4,63	0,18		(<0,001)

NOTA: Ricc = Coeficiente de Correlação Intraclasse.

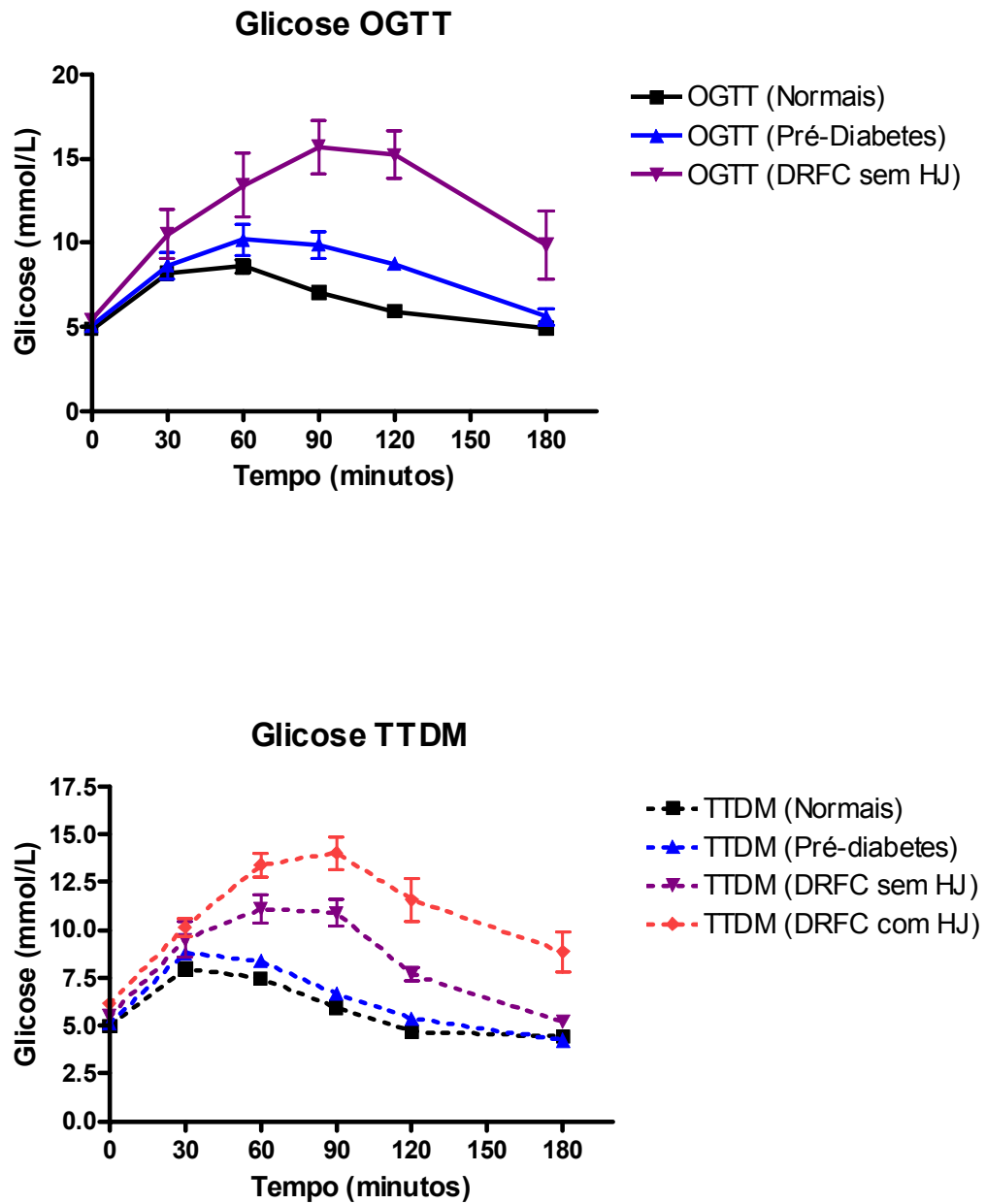
**Gráfico 2** - Níveis hormonais e de glicose apresentados pela população do estudo no OGTT e TTDM, excluindo-se o grupo portador de DRFC com HJ. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão



**Gráfico 3** - Níveis hormonais e de glicose apresentados pelo grupo portador de DRFC com HJ durante o OGTT e o TTDM. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão



**Gráfico 4** - Níveis de glicose apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão



### 6.5.2 Respostas do Peptídeo-C Obtidas durante o OGTT e o TTDM

As médias das concentrações do peptídeo-C obtidas durante o OGTT e o TTDM nos seis tempos de coleta estão apresentadas na Tabela 7.

Detectou-se uma resposta mais precoce do peptídeo-C nos primeiros 30 minutos após o estímulo da dieta líquida, atingindo um pico aos 60 minutos e queda progressiva a partir daí. Já o OGTT causa uma resposta discretamente mais tardia do peptídeo-C, porém mais elevada a partir do instante 60 minutos (Gráfico 2).

Na comparação entre os dois testes, as médias das concentrações do peptídeo-C foram significativamente mais elevadas no tempo 30 minutos no TTDM, mas nos tempos 120 e 180 minutos, elas foram mais elevadas no OGTT: ( $3,71 \pm 0,41$  vs  $2,41 \pm 0,19$  e  $2,50 \pm 0,26$  vs  $1,39 \pm 0,14$  nmol/L). (Tabela 8)

O grupo portador de DRFC com HJ, que realizou somente o TTDM, apresentou resposta de peptídeo-C mais tardia, com pico no instante 90 minutos (Gráficos 3 e 5).

**Tabela 7** - Comparação entre as respostas de peptídeo-C a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão

Diagnósticos	Peptídeo-C (nmol/L) - Tempo 0			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	0,61 (0,06)	28	0,67 (0,07)	28
Pré-Diabetes	0,54 (0,06)	13	0,54 (0,07)	13
DRFC sem HJ	0,88 (0,25)	5	0,88 (0,15)	5
DRFC com HJ		5	0,36 (0,08)	5
DRFC intermitente	2,00	1	0,60	1
	Peptídeo-C (nmol/L)- Tempo 30			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	2,14 (0,31)	28	2,54 (0,37)	28
Pré-Diabetes	1,88 (0,67)	13	2,12 (0,38)	13
DRFC sem HJ	2,18 (0,56)	5	2,14 (0,32)	5
DRFC com HJ		5	1,06 (0,31)	5
DRFC intermitente	3,10	1	1,50	1
	Peptídeo-C (nmol/L)- Tempo 60			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	3,24 (0,36)	28	3,42 (0,35)	28
Pré-Diabetes	2,87 (0,67)	13	2,91 (0,29)	13
DRFC sem HJ	3,88 (0,61)	5	3,48 (0,34)	5
DRFC com HJ		5	2,14 (0,69)	5
DRFC intermitente	3,20	1	1,80	1
	Peptídeo-C (nmol/L) - Tempo 90			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	3,20 (0,28)	28	2,67 (0,27)	28
Pré-Diabetes	3,15 (0,68)	13	2,98 (0,31)	13
DRFC sem HJ	4,54 (0,56)	5	4,10 (0,43)	5
DRFC com HJ		5	3,02 (0,77)	5
DRFC intermitente	3,40	1	2,70	1
	Peptídeo-C (nmol/L)- Tempo 120			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	3,08 (0,25)	28	2,02 (0,23) <sup>¶</sup>	28
Pré-Diabetes	3,57 (0,47)	13	2,60 (0,35)	13
DRFC sem HJ	5,40 (0,97)	5	<b>4,22 (0,45)</b>	5
DRFC com HJ		5	2,30 (0,42)	5
DRFC intermitente	3,20	1	2,40	1
	Peptídeo-C (nmol/L)- Tempo 180			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	1,94 (0,23)	28	1,18 (0,15)	28
Pré-Diabetes	2,66 (0,40)	13	1,37 (0,25)	13
DRFC sem HJ	5,26 (1,34)	5	2,60 (0,72)	5
DRFC com HJ		5	1,32 (0,23)	5
DRFC intermitente	2,10	1	1,30	1

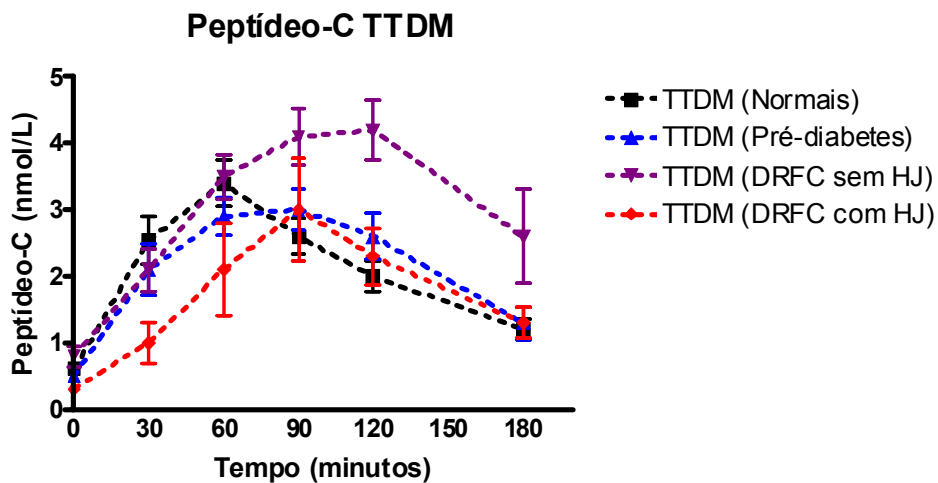
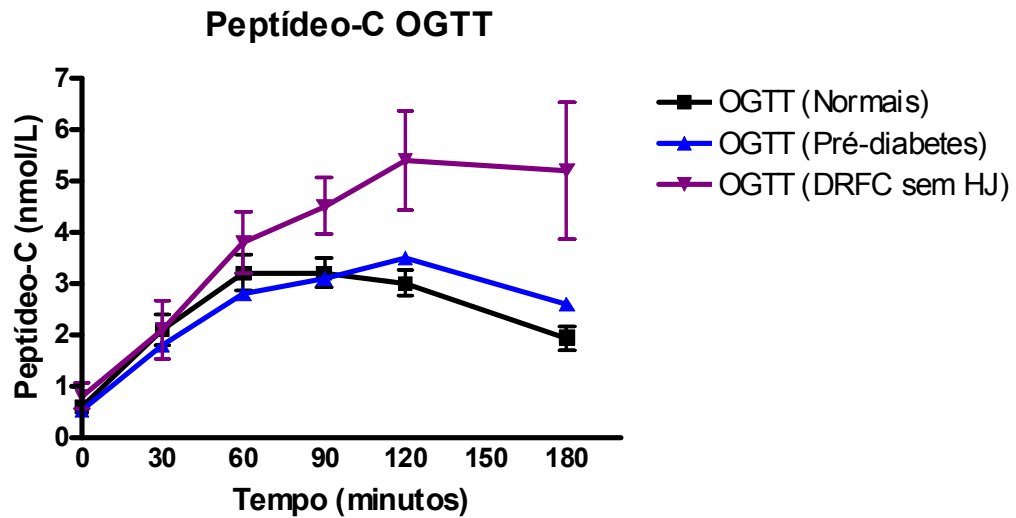
NOTA: <sup>¶</sup> = p < 0,01

**Tabela 8** - Comparação entre as Médias das Concentrações de Peptídeo-C (nmol/L) Dosadas nos Tempos 0, 30, 60, 90, 120, 180 Minutos no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média  $\pm$  Erro Padrão

<b>Peptídeo-C</b>	<b>Nº</b>	<b>Média</b>	<b>EP</b>	<b>p (Wilcoxon)</b>	<b>Ricc (p)</b>
<b>OGTT 0</b>	47	0,63	0,05	0,539	0,554
<b>TTDM 0</b>	47	0,64	0,04		(<0,001)
<b>OGTT 30</b>	47	2,05	0,26	0,017	0,769
<b>TTDM 30</b>	47	2,63	0,41		(<0,001)
<b>OGTT 60</b>	47	3,15	0,28	0,387	0,573
<b>TTDM 60</b>	47	3,20	0,22		(<0,001)
<b>OGTT 90</b>	47	3,56	0,37	0,095	0,346
<b>TTDM 90</b>	47	2,93	0,19		(0,015)
<b>OGTT 120</b>	47	3,71	0,41	< 0,001	0,346
<b>TTDM 120</b>	47	2,41	0,19		(0,022)
<b>OGTT 180</b>	44	2,50	0,26	< 0,001	0,770
<b>TTDM 180</b>	44	1,39	0,14		(<0,001)

NOTA: Ricc = Coeficiente de Correlação Intraclasse.

**Gráfico 5** - Níveis de peptídeo-C apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão.





### 6.5.3 Respostas de Insulina Obtidas durante o OGTT e o TTDM

As médias das concentrações de insulina obtidas durante o OGTT e o TTDM nos seis tempos de coleta estão apresentadas na Tabela 9.

Também com a insulina, obteve-se uma resposta mais precoce nos primeiros 30 minutos após o estímulo da dieta líquida, assumindo tendência decrescente a partir do instante 60 minutos. O OGTT apresentou uma resposta mais tardia da insulina, mas manteve níveis persistentemente mais elevados a partir do instante 90 minutos (Gráfico 2).

Na comparação entre os dois testes, as médias das concentrações da insulina foram significativamente mais elevadas no tempo 30 minutos no TTDM ( $422,80 \pm 75,42$  vs  $311,90 \pm 54,76$  pmol/L); contudo, nos tempos 120 e 180 minutos, elas foram mais elevadas no OGTT ( $387,93 \pm 51,29$  vs  $224,17 \pm 35,16$  e  $237,91 \pm 45,97$  vs  $118,60 \pm 24,37$  pmol/L). (Tabela 10)

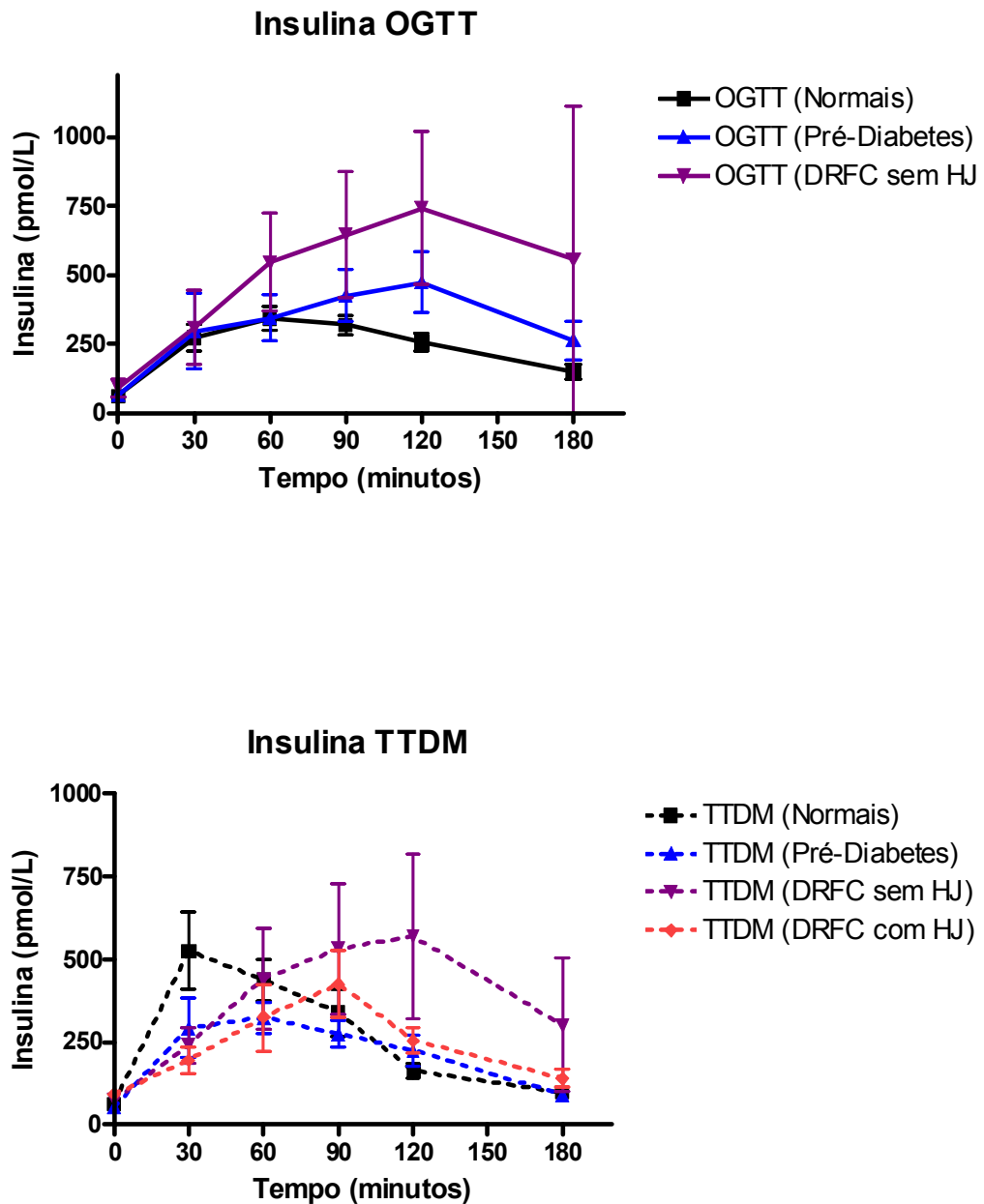
O grupo portador de DRFC com HJ, que realizou somente o TTDM, apresentou resposta de insulina mais tardia, com pico aos 90 minutos (Gráficos 3 e 6).

**Tabela 9** - Comparação entre as respostas de insulina a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão

Diagnósticos	Insulina (pmol/L) - Tempo 0			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	65,01 (5,03)	28	64,64 (4,42)	28
Pré-Diabetes	63,73 (8,79)	13	54,49 (6,25) #	13
DRFC sem HJ	89,87 (32,23)	5	74,31 (8,75)	5
DRFC com HJ		5	<b>91,95 (8,99)</b>	5
DRFC intermitente	168,8	1	70,8	1
	Insulina (pmol/L) - Tempo 30			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	318,4 (64,89)	28	524,4 (116,7)	28
Pré-Diabetes	295,4 (137,0)	13	292,0 (88,17)	13
DRFC sem HJ	308,8 (135,5)	5	240,3 (53,04)	5
DRFC com HJ		5	194,7 (41,46)	5
DRFC intermitente	360,4	1	191,7	1
	Insulina (pmol/L) - Tempo 60			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	369,5 (56,40)	28	437,0 (62,94)	28
Pré-Diabetes	343,8 (85,07)	13	323,4 (46,25)	13
DRFC sem HJ	544,2 (177,4)	5	440,6 (153,2)	5
DRFC com HJ		5	324,3 (100,4)	5
DRFC intermitente	246,5	1	199,3	1
	Insulina (pmol/L) - Tempo 90			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	351,1 (46,29)	28	338,6 (71,67)	28
Pré-Diabetes	423,8 (93,18)	13	224,9 (47,83)	13
DRFC sem HJ	644,8 (229,5)	5	530,3 (197,0)	5
DRFC com HJ		5	423,9 (101,2)	5
DRFC intermitente	249,3	1	292,4	1
	Insulina (pmol/L) - Tempo 120			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	290,1 (40,52)	28	163,70 (22,18) ¶	28
Pré-Diabetes	472,7 (111,0) #	13	273,9 (40,25) #	13
DRFC sem HJ	<b>740,5 (276,1)</b>	5	<b>568,5 (249,7)</b>	5
DRFC com HJ		5	254,3 (36,92)	5
DRFC intermitente	261,1	1	186,8	1
	Insulina (pmol/L) - Tempo 180			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	174,7 (34,97)	28	97,08 (12,23)	28
Pré-Diabetes	262,8 (69,13)	13	224,9 (47,83)	13
DRFC sem HJ	555,9 (304,5)	5	301,6 (200,8)	5
DRFC com HJ		5	140,0 (26,10)	5
DRFC intermitente	129,2	1	131,3	1

NOTA: # significa  $p < 0,05$ ; ¶ significa  $p < 0,01$

**Gráfico 6** - Níveis de insulina apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão



**Tabela 10** - Comparação entre as Médias das Concentrações de Insulina (pmol/L) Dosadas nos Instantes 0, 30, 60, 90,120,180 no OGTT e TTDM. Resultados Expressos como Média  $\pm$  Erro Padrão

<b>Insulina</b>	<b>Nº</b>	<b>Média</b>	<b>EP</b>	<b>p (Wilcoxon)</b>	<b>Ricc (p)</b>
<b>OGTT 0</b>	47	69,51	5,48	0,257	0,648
<b>TTDM 0</b>	47	62,99	3,34		< 0,001
<b>OGTT 30</b>	47	311,90	54,76	0,033	0,677
<b>TTDM 30</b>	47	422,80	75,42		< 0,001
<b>OGTT 60</b>	47	378,38	44,78	0,575	0,601
<b>TTDM 60</b>	47	400,90	42,80		< 0,001
<b>OGTT 90</b>	47	400,31	45,23	0,169	0,556
<b>TTDM 90</b>	47	340,14	48,82		< 0,001
<b>OGTT 120</b>	47	387,93	51,29	< 0,001	0,625
<b>TTDM 120</b>	47	224,17	35,16		< 0,001
<b>OGTT 180</b>	44	237,91	45,97	< 0,001	0,837
<b>TTDM 180</b>	44	118,60	24,37		< 0,001

NOTA: Ricc = Coeficiente de Correlação Intraclasse.

#### 6.5.4 Respostas de Proinsulina Obtidas durante o OGTT e o TTDM

As médias das concentrações da proinsulina obtidas durante o OGTT e o TTDM nos seis tempos de coleta estão apresentadas na Tabela 11.

Níveis médios mais elevados foram notados a partir do instante 90 minutos no OGTT até o final do teste (Gráfico 2).

Comparando-se os dois testes, as médias das concentrações da proinsulina foram significativamente mais elevadas nos tempos 90, 120 e 180 minutos no OGTT ( $43,85 \pm 29,13$  vs  $34,47 \pm 21,05$ ;  $49,96 \pm 32,28$  vs  $32,48 \pm 25,12$  e  $37,75 \pm 30,85$  vs  $20,65 \pm 18,53$ ). (Tabela 12)

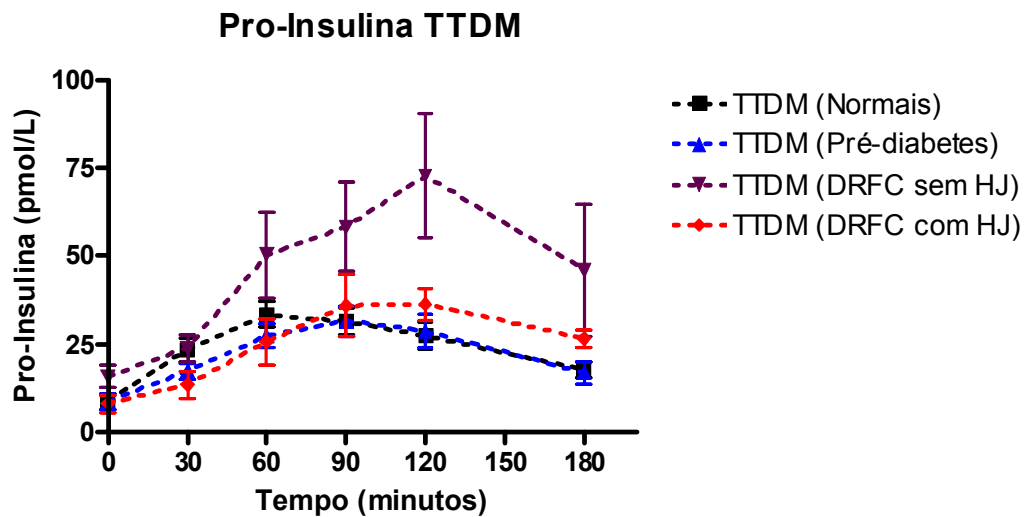
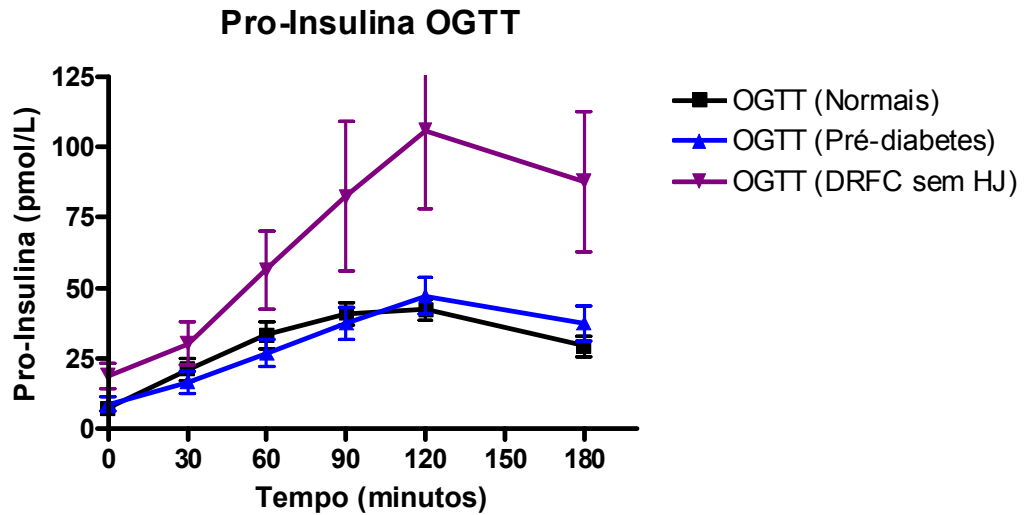
O grupo portador de DRFC sem HJ, apresentou resposta de proinsulina mais tardia, entretanto mais elevada que o restante da população (Gráficos 3 e 7).

**Tabela 11** - Comparação entre as respostas de proinsulina a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão

Diagnósticos	Pro-Insulina (pmol/L) - Tempo 0			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	7,53 (0,81) <sup>¶</sup>	28	8,95 (0,94)	28
Pré-Diabetes	8,83 (2,45) <sup>#</sup>	13	8,71 (2,10)	13
DRFC sem HJ	<b>18,92 (4,73)</b>	5	15,80 (3,06)	5
DRFC com HJ		5	8,22 (2,47)	5
DRFC intermitente	12,5	1	9,1	1
Pro-Insulina (pmol/L) - Tempo 30				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	21,22 (3,95)	28	23,41 (3,24)	28
Pré-Diabetes	16,76 (3,88)	13	17,45 (2,22)	13
DRFC sem HJ	30,40 (7,78)	5	23,98 (3,83)	5
DRFC com HJ		5	13,50 (3,83)	5
DRFC intermitente	21,6	1	14,1	1
Pro-Insulina (pmol/L) - Tempo 60				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	33,43 (4,75)	28	33,38 (3,72)	28
Pré-Diabetes	27,0 (4,84)	13	27,41 (3,46)	13
DRFC sem HJ	56,38 (13,89)	5	50,26 (12,06)	5
DRFC com HJ		5	25,60 (6,74)	5
DRFC intermitente	25,4	1	18,2	1
Pro-Insulina (pmol/L) - Tempo 90				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	41,08 (3,94)	28	31,42 (3,77)	28
Pré-Diabetes	37,42 (5,68)	13	31,58 (3,46)	13
DRFC sem HJ	82,58 (26,71)	5	58,28 (12,61)	5
DRFC com HJ		5	35,96 (8,76)	5
DRFC intermitente	25,8	1	23,8	1
Pro-Insulina (pmol/L) - Tempo 120				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	42,34 (3,88) <sup>§</sup>	28	27,37 (3,86) <sup>§</sup>	28
Pré-Diabetes	47,32 (6,53) <sup>¶</sup>	13	28,73 (4,84) <sup>¶</sup>	13
DRFC sem HJ	<b>105,96 (27,74)</b>	5	<b>72,82 (17,42) <sup>#</sup></b>	5
<b>DRFC com HJ</b>		5	36,34 (4,45)	5
DRFC intermitente	31,6	1	21,8	1
Pro-Insulina (pmol/L) - Tempo 180				
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	29,43 (3,71)	28	17,72 (2,26)	28
Pré-Diabetes	37,38 (6,44)	13	16,91 (3,11)	13
DRFC sem HJ	87,84 (25,01)	5	46,02 (18,69)	5
DRFC com HJ		5	26,76 (2,46)	5
DRFC intermitente	17,2	1	15,4	1

NOTA: § significa  $p < 0,001$ ; ¶ significa  $p < 0,01$ ; # significa  $p < 0,05$

**Gráfico 7** - Níveis de proinsulina apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão



**Tabela 12** - Comparação entre as Médias das Concentrações de Proinsulina ( $\mu\text{mol/L}$ ) Dosadas nos Instantes 0, 30, 60, 90, 120, 180 no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média  $\pm$  Erro Padrão

Proinsulina	n	Média	EP	p (Wilcoxon)	Ricc (p)
<b>OGTT 0</b>	47	9,15	7,19	0,612	0,815
<b>TTDM 0</b>	47	9,37	6,18		(<0,001)
<b>OGTT 30</b>	47	20,61	18,39	0,583	0,759
<b>TTDM 30</b>	47	21,03	14,32		(0,090)
<b>OGTT 60</b>	47	33,51	24,30	0,557	0,588
<b>TTDM 60</b>	47	32,62	19,31		(<0,001)
<b>OGTT 90</b>	47	43,85	29,13	0,012	0,501
<b>TTDM 90</b>	47	34,47	21,05		(<0,001)
<b>OGTT 120</b>	47	49,96	33,09	< 0,001	0,629
<b>TTDM 120</b>	47	32,48	25,12		(<0,001)
<b>OGTT 180</b>	44	37,75	30,83	< 0,001	0,771
<b>TTDM 180</b>	44	20,65	18,53		(<0,001)

NOTA: Ricc = Coeficiente de Correlação Intraclasse.

### 6.5.5 Respostas de Glucagon Obtidas durante o OGTT e o TTDM

As médias das concentrações do glucagon obtidas durante o OGTT e o TTDM nos seis tempos de coleta estão apresentadas na Tabela 13.

Constatou-se uma resposta mais precoce e persistentemente mais elevada do glucagon após o estímulo da dieta líquida (Gráfico 2).

Na comparação entre os dois testes, as médias das concentrações do glucagon foram significativamente mais elevadas nos tempos 30, 90, 120 e 180 minutos no TTDM ( $69,77 \pm 2,97$  vs  $63,50 \pm 2,53$ ;  $66,06 \pm 57,83$  vs  $57,83$



$\pm 2,47$ ;  $69,84 \pm 3,18$  vs  $56,69 \pm 2,57$  e  $77,56 \pm 3,81$  vs  $61,22 \pm 3,14$  pg/mL).

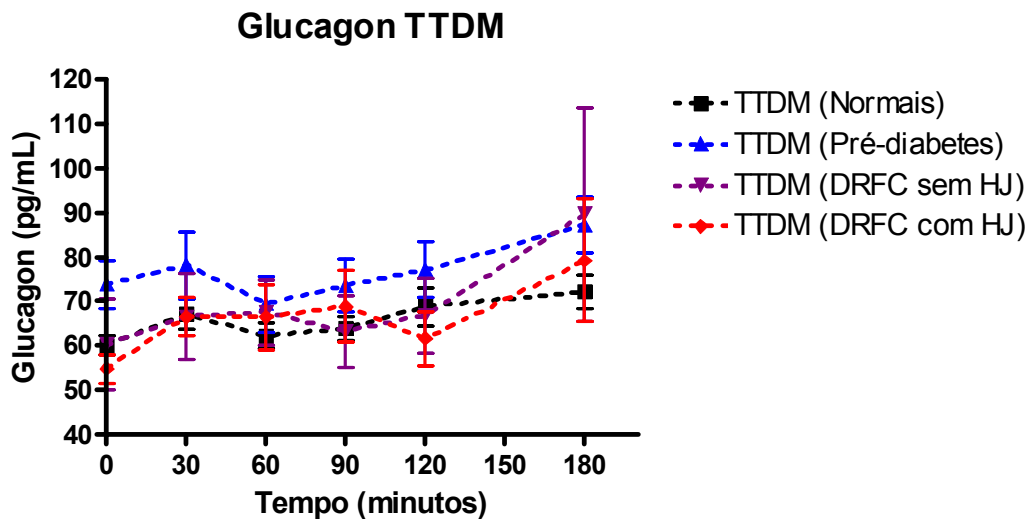
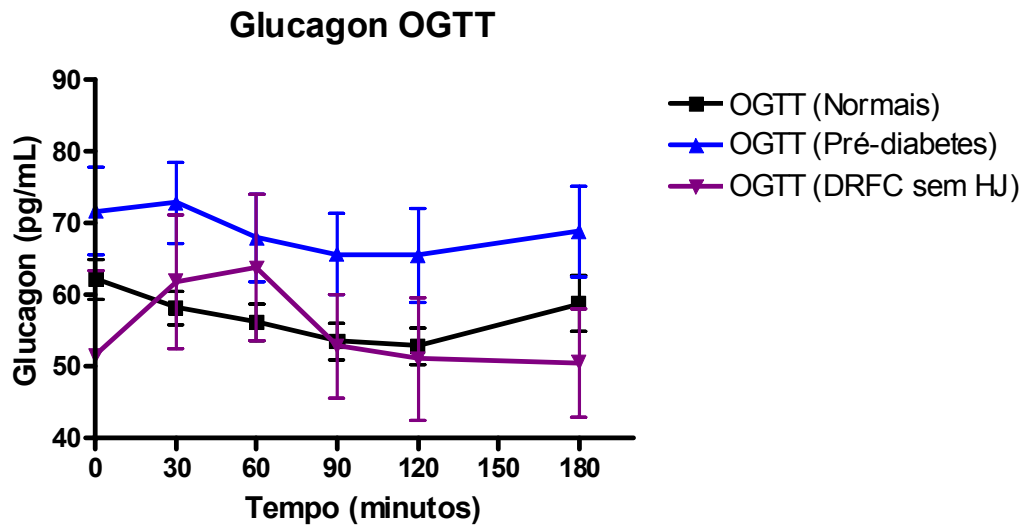
(Tabela 14)

O grupo portador de DRFC com HJ, que realizou somente o TTDM, apresentou resposta de glucagon semelhante ao restante da população (Gráficos 3 e 8).

**Tabela 13** - Comparação entre as respostas de glucagon a cada tempo de coleta durante o OGTT e o TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão

Diagnósticos	Glucagon (pg/mL) - Tempo 0			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	62,19 (2,72)	28	60,15 (2,22)	28
Pré-Diabetes	71,77 (6,05)	13	73,85 (5,36)	13
DRFC sem HJ	51,56 (11,95)	5	60,26 (10,32)	5
DRFC com HJ		5	54,82 (3,28)	5
DRFC intermitente	37,7	1	53,9	1
	Glucagon (pg/mL) - Tempo 30			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	58,19 (2,31)	28	67,13 (3,37)	28
Pré-Diabetes	72,89 (5,65)	13	78,22 (7,51)	13
DRFC sem HJ	61,92 (9,39)	5	66,62 (9,77)	5
DRFC com HJ		5	66,46 (4,31)	5
DRFC intermitente	65,6	1	56,8	1
	Glucagon (pg/mL) - Tempo 60			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	56,26 (2,59)	28	62,26 (2,92)	28
Pré-Diabetes	68,05 (6,15)	13	69,42 (6,28)	13
DRFC sem HJ	63,80 (10,25)	5	67,62 (7,37)	5
DRFC com HJ		5	66,42 (7,21)	5
DRFC intermitente	53,3	1	53,6	1
	Glucagon (pg/mL) - Tempo 90			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	53,55 (2,61)	28	63,90 (2,67)	28
Pré-Diabetes	65,77 (5,69)	13	73,60 (6,01)	13
DRFC sem HJ	52,94 (7,17)	5	63,20 (8,17)	5
DRFC com HJ		5	68,98 (8,22)	5
DRFC intermitente	51,5	1	56,7	1
	Glucagon (pg/mL) - Tempo 120			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	52,89 (2,50)	28	68,80 (4,29)	28
Pré-Diabetes	65,58 (6,53)	13	77,13 (6,31)	13
DRFC sem HJ	51,16 (8,48)	5	66,80 (8,55)	5
DRFC com HJ		5	61,64 (6,18)	5
DRFC intermitente	51,2	1	48,8	1
	Glucagon (pg/mL) - Tempo 180			
	OGTT	n	TTDM	n
Normais	58,82 (3,93)	28	72,07 (3,68)	28
Pré-Diabetes	68,92 (6,36)	13	87,37 (6,31)	13
DRFC sem HJ	50,56 (7,54)	5	89,72 (24,08)	5
DRFC com HJ		5	79,26 (13,83)	5
DRFC intermitente	46,4	1	72	1

**Gráfico 8** - Níveis de glucagon apresentados no OGTT e TTDM conforme o diagnóstico da tolerância à glicose, excluindo-se um caso de DRFC intermitente. Resultados expressos como média  $\pm$  erro padrão



**Tabela 14** - Comparação entre as Médias das Concentrações de Glucagon (pg/mL) Dosadas nos Tempos 0, 30, 60, 90,120,180 Minutos no OGTT e no TTDM. Resultados Expressos como Média  $\pm$  Erro Padrão

<b>Glucagon</b>	<b>Nº</b>	<b>Média</b>	<b>EP</b>	<b>p (Wilcoxon)</b>	<b>Ricc (p)</b>
<b>OGTT 0</b>	47	63,02	2,73	0,881	0,787
<b>TTDM 0</b>	47	63,22	2,32		(<0,001)
<b>OGTT 30</b>	47	63,50	2,53	0,010	0,553
<b>TTDM 30</b>	47	69,77	2,97		(<0,001)
<b>OGTT 60</b>	47	61,20	2,59	0,317	0,512
<b>TTDM 60</b>	47	64,60	2,52		(<0,001)
<b>OGTT 90</b>	47	57,83	2,47	0,002	0,530
<b>TTDM 90</b>	47	66,06	2,45		(<0,001)
<b>OGTT 120</b>	47	56,69	2,57	< 0,001	0,577
<b>TTDM 120</b>	47	69,84	3,18		(<0,001)
<b>OGTT 180</b>	44	61,22	3,14	< 0,001	0,565
<b>TTDM 180</b>	44	77,56	3,81		(<0,001)

NOTA: Ricc = Coeficiente de Correlação Intraclasse.

## 6.6 COMPARAÇÃO DAS MÉDIAS DOS NÍVEIS HORMONAIS OBTIDAS NO OGTT E TTDM NOS TEMPOS 0, 30 E 120 MINUTOS E O DIAGNÓSTICO DA TOLERÂNCIA À GLICOSE (NORMAL, PRÉ-DIABETES, DRFC SEM HJ E DRFC COM HJ)

### 6.6.1 Glicose

Apesar dos diagnósticos de tolerância à glicose serem definidos pela resposta ao OGTT, as médias dos níveis de glicose (mmol/L) do tempo 120 minutos do TTDM foram capazes de diferenciar o grupo portador de DRFC **com** HJ ( $11,57 \pm 2,52$ ) dos grupos normal ( $4,69 \pm 0,22$ ), pré-diabético ( $5,37 \pm 0,34$ ) e DRFC **sem** HJ ( $7,68 \pm 0,80$ ). (Tabela 5 e Gráfico 4)

### 6.6.2 Peptídeo-C

Houve diferença significativa entre as médias de peptídeo-C (nmol/L) no tempo 120 minutos no TTDM, com poder para diferenciar o grupo DRFC **sem** HJ do grupo normal ( $4,22 \pm 0,45$  vs  $2,02 \pm 0,22$ ) (Tabela 7 e Gráfico 5).

Os níveis médios de peptídeo-C obtidos no OGTT nos tempos 0, 30 e 120 minutos não permitiram diferenciação entre os grupos.

### 6.6.3 Insulina

As médias de insulina (pmol/L) obtidas no TTDM no tempo 0 (basal) foram significativamente mais elevadas no grupo DRFC **com** HJ ( $91,95 \pm$

8,99) que no grupo pré-diabético ( $54,49 \pm 6,25$ ). Tal fato, porém, poderia ser atribuído à interferência da insulina exógena administrada na noite anterior. As médias obtidas no tempo 120 minutos diferenciaram o grupo do portador de DRFC **sem** HJ ( $568,5 \pm 249,73$ ) do grupo normal ( $163,70 \pm 22,18$ ) e do grupo pré-diabético ( $224,85 \pm 47,83$ ). (Tabela 9 e Gráfico 6)

Houve diferença significativa entre as médias de insulina no tempo 120 minutos no OGTT, com poder para distinguir o grupo DRFC **sem** HJ do grupo normal ( $740,47 \pm 276,11$  vs  $290,10 \pm 40,52$ ). (Tabela 9 e Gráfico 6)

#### 6.6.4 Proinsulina

Os níveis médios de proinsulina (pmol/L) obtidos no TTDM, no tempo 120 minutos, puderam diferenciar o grupo portador de DRFC **sem** HJ ( $72,82 \pm 17,42$ ) dos grupos normal ( $27,37 \pm 3,86$ ), pré-diabético ( $28,73 \pm 4,83$ ) e DRFC **com** HJ ( $36,34 \pm 4,54$ ). (Tabela 11 e Gráfico 7)

Houve diferença significativa entre as médias de proinsulina obtidas no OGTT, no tempo 0 (basal), entre o grupo DRFC **sem** HJ ( $18,92 \pm 4,73$ ) e os grupos normal ( $7,53 \pm 0,81$ ) e pré-diabético ( $8,83 \pm 2,45$ ), enquanto que no tempo 120 minutos, houve poder para distinguir o grupo DRFC **sem** HJ ( $105,96 \pm 27,74$ ) do grupo normal ( $42,34 \pm 3,88$ ) e do pré-diabético ( $47,32 \pm 6,53$ ). (Tabela 11 e Gráfico 7)

### **6.6.5 Glucagon**

Não houve diferença significativa entre as médias das concentrações de glucagon (pg/mL) entre os grupos classificados pelo diagnóstico de tolerância à no OGTT e no TTDM nos tempos 0, 30 e 120 minutos. (Tabela 13 e Gráfico 8).

## **7 DISCUSSÃO**

---



## 7.1 ANÁLISE DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Neste estudo transversal, de caráter prospectivo e controlado, optou-se por uma amostragem populacional estratificada por faixa etária por haver sugestão na literatura de que a lesão da ilhota de Langerhans seja consequência da substituição fibrogordurosa do pâncreas exócrino e deposição de amilóide<sup>25</sup>; portanto, esperar-se-ia que fosse uma evolução inexorável do portador de FC com insuficiência pancreática exócrina com o passar do tempo.

Moran *et al.*<sup>55</sup> sugerem que exista um espectro contínuo de tolerância à glicose em pacientes com FC, progredindo do normal para a intolerância à glicose, agravando-se em direção ao DRFC sem HJ e, finalmente, terminando no DRFC com HJ.

De fato, os casos com DRFC com HJ concentraram-se no grupo entre 15 e 19 anos, afetando mais o sexo feminino (1M:4F). Estudos em grandes casuísticas internacionais de FC<sup>20, 23, 56, 57, 58, 59, 60</sup>, têm mostrado que mulheres com DRFC com HJ apresentam prognóstico mais reservado que aquelas sem *diabetes* ou que o sexo masculino, independentemente da presença do *diabetes*. Três meses após a realização do TTDM, houve um óbito de uma paciente de 19 anos (caso 46), portadora de DRFC com HJ há

três anos, por descompensação respiratória aguda. Por um lado, o grupo mais jovem, entre 5 e 9 anos, não esteve isento de alterações da tolerância à glicose e, por outro, metade do grupo entre 15 e 19 anos apresentou resposta normal.

Foram incluídos mais pacientes entre 10 e 14 anos (n = 21) por representarem o maior contingente em seguimento no serviço de Pneumologia Pediátrica do Instituto da Criança atualmente. A Figura 6 relaciona diversas causas pelas quais 10 casos não completaram o estudo.

## **7.2 ASPECTOS CLÍNICOS DA POPULAÇÃO**

A vigilância nutricional é um dos aspectos fundamentais do cuidado do paciente com FC, cujo consumo calórico deve estar entre 100% a 140% daquele recomendado para o mesmo sexo e idade, uma vez que a desnutrição está associada ao aumento da mortalidade na FC <sup>22</sup>. A conferência para consenso em nutrição em FC da Cystic Fibrosis Foundation, 2001 <sup>61, 22</sup> recomenda a manutenção do IMC acima do 25<sup>o</sup> percentil. O objetivo geral da abordagem nutricional é a aquisição de crescimento e desenvolvimento normais conforme a faixa etária. Índices de agravo nutricional seriam a queda na velocidade de crescimento e a falta de ganho de peso por mais de seis meses consecutivos.

Na nossa população (Tabela 1), observou-se queda no p IMC a partir dos 10 anos (25<sup>o</sup> percentil), com agravamento para níveis de desnutrição (5<sup>o</sup>

percentil) a partir dos 15 anos. O percentil mediano de estatura foi o 25º, com exceção da faixa etária dos 10 aos 14 anos, no 10º percentil, talvez por se encontrar em fase pré-estirão da puberdade, pois neste grupo predominaram os estádios 1 e 2 de Tanner, para desenvolvimento puberal. Moran <sup>22</sup> verificou que o desenvolvimento puberal é freqüentemente atrasado na FC, estando mais relacionado à desnutrição e ao déficit de crescimento que a causas hormonais primárias.

### **7.2.1 Aspectos Metabólicos**

A insuficiência pancreática exócrina afeta cerca de 80% a 90% dos portadores de FC, de maneira progressiva, iniciando-se durante a vida intra-uterina. A secreção de bicarbonato nos órgãos gastrointestinais também está alterada por ser direta ou indiretamente regulada por vários mecanismos dependentes da CFTR <sup>62</sup>.

A reposição exógena das enzimas pancreáticas é a terapêutica de eleição na forma de 1 000 a 3 000 unidades de lipase/kg, conjuntamente com amilase e pancrease fracionadas antes e durante as refeições. Apesar disso, a mal-absorção de gorduras raramente é compensada aos níveis normais <sup>63</sup>. A maioria da população do estudo apresentou algum grau de esteatorréia à época dos testes, apesar da reposição. Devido ao risco da colonopatia fibrosante em virtude do excesso de suplementação enzimática, a adequação das doses, em nosso serviço, é feita principalmente por parâmetros clínicos e não pela medida de gordura nas fezes obtida pelo Sudam III.

O acometimento hepatobiliar é também bastante freqüente na FC, sendo seus fatores desencadeantes desconhecidos e, provavelmente, multifatoriais. Estima-se que a doença hepática sintomática afete 20% dos pacientes. Scott-Jupp *et al.*<sup>64</sup>, em estudo com mais de 1 000 pacientes na Inglaterra<sup>64</sup>, encontraram uma prevalência de 0,3% em crianças até 5 anos, 8,7% entre aquelas com 16 e 20 anos e 4,1% em pacientes com mais de 20 anos, sendo 9,8 anos a idade média de apresentação dos sintomas, acometendo mais o sexo masculino.

Anormalidades bioquímicas sem sinais clínicos foram detectadas em 6% dos pacientes com até 5 anos e 16% no grupo entre 16 e 20 anos. As lesões histopatológicas encontradas podem ser específicas da FC, como a cirrose biliar focal e a multilobular, como também ser secundárias à doença extra-hepática, como a fibrose e obstrução do ducto pancreático, estenose do ducto biliar, colangite esclerosante e litíase biliar<sup>65</sup>.

A doença hepatobiliar na FC acontece de maneira silenciosa e lentamente progressiva, sendo assintomática até o estágio avançado de hipertensão portal, com a presença, então, de hepatomegalia, esplenomegalia e varizes de esôfago. Sua investigação compreende métodos clínicos e bioquímicos, como dosagem-padrão das enzimas hepáticas, coagulograma e ultra-sonografia. Nenhum deles, no entanto, apresenta acurácia significativa<sup>65</sup>.

Quarenta e oito por cento da nossa população usa regularmente o UDCA (Anexo, Tabela A 5) por já ter apresentado níveis de enzimas hepáticas aumentadas em uma e meia vezes o limite superior da

normalidade, como também alterações ecográficas do fígado (Anexo, Tabela A 4).

Sugere-se <sup>66, 67</sup> que o uso do UDCA na FC esteja associado à melhora dos parâmetros bioquímicos e do estado nutricional, provavelmente devido a uma diminuição da viscosidade dos ácidos biliares. O UDCA é um ácido biliar hidrofílico, sintetizado naturalmente, que aumenta as concentrações intracelulares de cálcio e estimula o efluxo de cloro através da abertura dos canais de cloro nas células biliares. No entanto, um estudo recente <sup>68</sup> de revisão sistemática da literatura considerou inconclusivas as evidências sobre a eficácia do UDCA na hepatopatia da FC.

O fígado tem um papel central na homeostase da glicose. No período de jejum, a produção hepática de glicose basal encontra-se em equilíbrio preciso com a utilização da glicose pelos neurônios e outros tecidos que utilizam, obrigatoriamente, a glicose como fonte de energia. O fígado libera glicose a partir de seus estoques de glicogênio, mediante a glicogenólise, e pela síntese de glicose a partir de glicerol, aminoácidos e lactato por meio da gliconeogênese.

No período pós-prandial, o aumento da secreção de insulina estimula a utilização e captação da glicose, inibindo os mecanismos hepáticos produtores de glicose. Por outro lado, o glucagon reduz a capacidade de captação de glicose pelo hepatócito por não inibir tais mecanismos enzimáticos. Cerca de 50% da insulina liberada pelo pâncreas endócrino é extraída pelo fígado na sua primeira passagem pela veia porta, sendo aí também um sítio de degradação de insulina.

A doença hepática crônica está associada a um aumento na frequência de intolerância à glicose e *diabetes*. Estudos <sup>69, 70</sup> têm demonstrado que a resistência insulínica é uma característica de portadores de cirrose hepática. A hipertensão portal também está associada ao aumento da resistência insulínica, não estando esclarecido se somente por causa do shunt porto-sistêmico <sup>70</sup>. Conseqüentemente, muitos portadores de cirrose apresentam hiperinsulinemia tanto no jejum quanto após as refeições, provavelmente determinada pelo aumento compensatório da secreção insulínica, pelo clareamento hepático diminuído ou pelo shunt porto-sistêmico <sup>71</sup>.

Até a década passada, considerava-se que portadores de FC apresentassem níveis normais ou diminuídos de lípides séricos devido à esteatorréia <sup>72</sup>. Mas com o aumento da longevidade e uso de dietas com alto conteúdo lipídico, alguns relatos de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia têm surgido <sup>73</sup>. Na nossa população, depreendeu-se dislipidemia discreta em casos isolados (Anexo, Tabela A 3).

Conforme o esperado, a função renal, avaliada pelos níveis de uréia e creatinina, foi normal em todos os pacientes.

A frequência de marcadores imunológicos do DM tipo 1 foi muito baixa nesta população. Os títulos mais elevados do IAA foram detectados no caso 39, porém de caráter inespecífico.

O diagnóstico do *diabetes* clínico, sintomático não é difícil. Sintomas como: polifagia, polidipsia, poliúria e perda de peso quando associados aos níveis glicêmicos elevados são patognomônicos da doença. Entretanto, quando se suspeita de *diabetes* em um paciente assintomático, sugere-se

que o primeiro exame diagnóstico a ser realizado seja a medida da glicemia de jejum. Se o valor não estiver elevado poderá ser indicado um OGTT <sup>74</sup>.

O OGTT foi delineado originariamente para detectar anormalidades do metabolismo da glicose em pacientes com níveis de glicemia de jejum normais, perturbando-se sua homeostase através de uma sobrecarga de glicose. O resultado da glicemia 2h OGTT tornou-se um meio conveniente de se detectarem anormalidades glicêmicas em indivíduos que não estivessem em jejum <sup>75</sup>.

Nenhum conjunto isolado de valores de glicose plasmática obtido no OGTT consegue separar indivíduos normais dos diabéticos. A maioria das populações apresenta um padrão unimodal de distribuição dos níveis de glicose ao OGTT no sentido dos níveis mais baixos para o mais elevado, havendo maior dispersão destes valores nos níveis mais altos da glicemia. Vários padrões diagnósticos foram sugeridos a partir de estudos com populações que apresentam distribuição bimodal, como os índios Pima da América do Norte e os habitantes da Ilha de Nauru, que apresentam uma distinção entre níveis diabéticos e não-diabéticos. O mais específico deles é o valor da glicose 2h OGTT > 200 mg/dL como um ponto de separação entre valores diagnósticos do *diabetes* <sup>76</sup>. A validade diagnóstica da marca 200 mg/dL foi estabelecida pela demonstração de que microaneurismas de retina quase nunca se desenvolvem em indivíduos com níveis de glicose 2h OGTT < 200 mg/dL na população dos índios Pima <sup>77, 78</sup>.

Todavia, o OGTT sofre influência de muitos fatores, além do *diabetes*. Idade, dieta, condições de saúde, função gastrointestinal, medicamentos e

estado emocional podem ser variáveis de interferência. Os padrões de referência do OGTT são derivados de testes realizados em populações normais, saudáveis, bem nutridas; sua aplicação para pacientes que estão aguda ou cronicamente doentes, em dietas restritas de carboidratos, inativos fisicamente ou usando certos medicamentos, pode resultar em uma alta porcentagem de resultados falso-positivos. Uma vez que uma resposta anormal ao OGTT pode refletir uma hiperglicemia de estresse e não o *diabetes*, o teste deverá ser postergado para um outro dia, devendo ser realizado após o consumo de uma dieta normal, com porcentagem adequada de CH nos últimos três dias. Tal procedimento não será necessário na presença de um nível persistentemente elevado da glicemia de jejum. Portanto, o diagnóstico de *diabetes* em indivíduos assintomáticos necessita de testes confirmatórios <sup>74, 79, 80</sup>.

O National Diabetes Data Group (1979) <sup>76</sup> recomendava que os critérios diagnósticos para *diabetes* na infância pelo OGTT deveriam ser a glicemia de jejum elevada e níveis de glicose constantemente elevados durante todo o intervalo do teste. Mas estudos de longa duração para validação destes critérios na infância não foram realizados. Os critérios para diagnóstico do IGT estavam mais baseados na glicemia de jejum do que propriamente na resposta ao OGTT por faltarem estudos que identificassem risco significativo de desenvolvimento de *diabetes* franco ou suas complicações nesta faixa etária <sup>76</sup>.

A categoria Glicemia de Jejum Alterada (GJA) <sup>42</sup> foi introduzida para designar uma zona entre o limite superior da normalidade da glicemia de



jejum e o limite inferior do estado diabético, assim como a IGT designa uma zona entre a glicemia 2h OGTT normal e a diabética. Os valores de glicemia de jejum muito baixos ou muito altos estão associados ao aumento da mortalidade, enquanto que a elevação da glicemia 2h OGTT representa um fator de risco contínuo para mortalidade <sup>75</sup>.

Tanto a glicemia de jejum quanto a glicemia 2h OGTT representam uma avaliação isolada no tempo. Mas ambas estão associadas a desfechos adversos resultantes da hiperglicemia crônica, como a doença cardiovascular, a retinopatia e a mortalidade em geral <sup>75</sup>.

Estudos na população dos índios Pima mostrou que o risco para *diabetes* aumentou muito com níveis de glicemia de jejum > 100 mg/dL.

O relatório sobre diagnóstico do DM da ADA, 2003 <sup>75</sup>, declarou que nem a glicemia de jejum, nem a glicemia 2h OGTT significam lesão em um órgão terminal, mas indicam risco futuro de complicações microvasculares e, talvez, das macrovasculares.

Alguns estudos <sup>81, 82</sup> demonstraram associação entre estados hiperglicêmicos mais graves e duradouros com anormalidades crônicas da função pulmonar em portadores de DM tipos 1 e 2, sem antecedentes de pneumopatia prévia. A hiperglicemia associou-se com lesão tecidual no parênquima pulmonar que poderia causar anormalidades da função pulmonar em pessoas diabéticas. Em modelos animais <sup>83, 84</sup>, alterações pulmonares foram observadas em *hamsters* com *diabetes* induzido pela estreptozotocina após seis semanas de hiperglicemia (441-450 mg/dL).

A presença do DRFC está intimamente relacionada ao agravamento da função pulmonar <sup>39</sup>; porém, ainda é controverso se o estado pré-diabético

pode implicar em perda de função pulmonar. Alguns estudos<sup>20, 38, 40, 85</sup> indicam um declínio da função pulmonar anos antes do diagnóstico de *diabetes* e a possibilidade de melhora com a introdução da insulinoterapia<sup>41</sup>.

A reprodutibilidade total do OGTT é insatisfatória<sup>86</sup>. Numa análise da população estudada pelo San Antonio Heart Study<sup>87</sup>, observou-se que os pacientes, cujo diagnóstico de *diabetes* foi estabelecido exclusivamente pela glicemia 2h OGTT, foram cinco vezes mais prováveis de reverter para o estado não-diabético depois de sete a oito anos de acompanhamento do que aqueles com glicemia de jejum > 126 mg/dL ao diagnóstico. Fato semelhante foi verificado no Paris Prospective Study<sup>88</sup>. Esta falta de reprodutibilidade das respostas glicêmicas no OGTT também tem sido descrita em estudos com crianças e adolescentes obesos<sup>89, 90</sup>.

A glicemia 2h OGTT é mais sensível na maioria das populações, mas a glicemia de jejum é um teste mais reprodutível, mais barato e, possivelmente, mais conveniente<sup>75</sup>.

Esta falta de reprodutibilidade das respostas glicêmicas das crianças e adolescentes portadoras de FC nos OGTTs sucessivos causou dificuldades na definição do diagnóstico do estado de tolerância à glicose e, conseqüentemente, na indicação terapêutica. No paciente portador de FC, existem muitas variáveis que potencialmente podem interferir na curva glicêmica, como:

- a hepatopatia;
- o processo inflamatório pulmonar crônico;
- os diversos medicamentos em uso;

- a desnutrição;
- a mal-absorção intestinal dos nutrientes;
- a resistência insulínica periférica no tecido muscular;
- os diversos processos infecciosos agudos que apresentam ao longo da vida.

No entanto, cabe ao endocrinologista pediátrico discernir qual o paciente que se beneficiará do tratamento precoce, uma vez que o surgimento do *diabetes* está fortemente associado com a mortalidade. E é com muito pesar que tal fato já tenha sido testemunhado na nossa prática clínica.

Por outro lado, o diagnóstico de *Diabetes Mellitus* costuma trazer consigo um grande impacto quanto a complicações de saúde futuras; ele interfere ainda mais no estilo de vida normal por implicar em um tratamento injetável, intensivamente monitorizado, acrescentando um ônus financeiro ainda maior ao custo do tratamento global da FC.

Em alguns pacientes, por apresentarem falta de ganho de peso adequado e piora dos testes de função pulmonar, iniciou-se a insulino-terapia após o diagnóstico de DRFC sem HJ. O acompanhamento dos controles domiciliares da glicemia capilar pré e 2 horas após as refeições mostrou-se sistematicamente normal, assim como as avaliações de glicosúria e hemoglobina glicada (A1c). Além disso, ainda existem dúvidas quanto à acurácia da medida da A1c em pacientes com DRFC em virtude do aumento da vida média das hemácias dos portadores de FC<sup>23, 91</sup>. Já os pacientes

com DRFC com HJ apresentam flutuações glicêmicas ao longo do dia relacionadas às refeições, elevação da A1c e glicosúria esporádica, havendo melhora destes parâmetros após a introdução da insulinoterapia.

Foi proposto, então, comparar as respostas obtidas no OGTT com aquelas obtidas através de uma sobrecarga que fosse mais fisiológica à semelhança de uma refeição e averiguar, pela análise dos produtos de secreção da ilhota, se tais respostas seriam representativas de um distúrbio hormonal real que pudesse nos orientar quando e como introduzir uma terapêutica.

Desde a década de 70, vários pesquisadores<sup>92, 93, 94, 95</sup> argumentam que as pesquisas endócrinas relacionadas ao controle energético baseiam-se em estímulos não-fisiológicos, como as sobrecargas oral e intravenosa de glicose, a infusão intravenosa de glucagon e arginina e a administração da tolbutamida e que os resultados obtidos são transportados para a fisiologia.

A secreção da insulina é modulada por diversos fatores, além da glicose. A ilhota de Langerhans sofre regulação do sistema nervoso autônomo, de hormônios sistêmicos, de outros nutrientes – como: aminoácidos, ácidos graxos, dos outros açúcares e corpos cetônicos, de hormônios produzidos no trato gastrointestinal (incretinas), além de, também, sofrer efeitos parácrinos dos próprios produtos de secreção da ilhota.

A secreção de insulina estimulada pela glicose intravenosa *in vivo* apresenta tipicamente uma resposta bifásica. Logo após a elevação nos níveis glicêmicos, acontece uma elevação rápida e transitória da secreção de insulina conhecida como primeira fase de secreção insulínica, seguida de

uma segunda fase de secreção mais lenta e sustentada. Um dos marcos iniciais do *diabetes* é a perda da primeira fase de secreção insulínica ao estímulo intravenoso sustentado de glicose (clamp hiperglicêmico).

Na FC, vários pesquisadores<sup>18, 23, 30, 31, 32, 33</sup> utilizando estímulo hiperglicêmico intravenoso demonstraram prejuízo da primeira fase de secreção insulínica em portadores de FC com IGT e DRFC. Entretanto, não confirmam, necessariamente, uma insuficiência insulínica global, e sim uma cinética secretora alterada.

No presente estudo, percebeu-se que as respostas hormonais estimuladas pela glicose pura, com exceção do glucagon, tendem a ser mais elevadas, tardias e persistentes que aquelas provocadas pela dieta líquida, a qual os pacientes conseguiram manipular melhor, tendo em vista que a curva glicêmica do TTDM apresenta uma área menor já a partir do tempo 30 minutos. Além disso, mediante o estímulo da glicose pura, existe uma resposta mais elevada e mais duradoura da secreção de insulina, peptídeo-C e proinsulina demonstrando um esforço compensatório da célula beta.

Uma redução da resposta insulínica precoce à ingestão da glicose é um defeito comum do DM tipo 2, o que pode contribuir para o desenvolvimento e progressão da doença. Em pacientes com IGT ou fases iniciais do DM tipo 2, o comprometimento da resposta insulínica precoce contribui para a hiperglicemia pós-prandial, o que mantém a célula beta sob condições de estímulo prolongado, que, eventualmente, levam à hiperinsulinemia. A hiperglicemia pós-prandial e hiperinsulinemia crônicas têm efeito deletério no sistema glicose-insulina. A hiperglicemia crônica pode

prejudicar ainda mais a secreção da célula beta pelo mecanismo da glicotoxicidade <sup>96</sup>. A hiperinsulinemia crônica pode levar a célula beta à exaustão, causando dessensibilização do receptor de insulina, aumentando ainda mais a resistência insulínica <sup>97</sup> com seus possíveis efeitos deletérios sobre o endotélio vascular. Os mecanismos pelos quais a hiperinsulinemia ocorre não estão bem esclarecidos.

O estímulo da dieta líquida provocou uma resposta mais precoce da secreção de insulina e peptídeo-C, nos primeiros 30 minutos, provavelmente refletindo a capacidade da ilhota em responder a estímulos diferentes da glicose, como os aminoácidos, gorduras da dieta líquida ou por estímulos hormonais gastrintestinais gerados por ela. Aparentemente, esta secreção mais precoce foi responsável pela melhor manipulação metabólica da sobrecarga da dieta líquida pelos pacientes.

Existem evidências de que a resposta insulínica precoce após a ingestão de glicose exerce um papel crítico na manutenção da homeostase pós-prandial. Este pulso mais precoce de insulina é capaz de limitar a excursão hiperglicêmica inicial principalmente por suprimir a produção endógena de glicose, sendo particularmente relevante a redução da secreção do glucagon mediada pela insulina <sup>98, 99, 100</sup>.

Diferentemente do que é relatado na literatura <sup>18, 19</sup>, constatou-se que a capacidade de contra-regulação pelo glucagon parece estar preservada, uma vez que, à medida que os níveis de glicose, insulina, peptídeo-C e proinsulina baixaram, os níveis de glucagon elevaram-se progressivamente.

Nota-se, ainda, que, no TTDM, o grupo portador de DRFC com HJ apresentou uma resposta mais tardia de produção de todos os hormônios em relação aos demais pacientes como um todo, mantendo sua curva glicêmica persistentemente mais elevada, demonstrando sua falência de célula beta.

Analisando as respostas hormonais de cada grupo, cujo diagnóstico de tolerância à glicose foi feito segundo a glicemia de jejum, como também pela glicemia 2h OGTT, pôde-se verificar que o grupo com DRFC sem HJ distingue-se dos demais por apresentar níveis persistentemente mais elevados de insulina, peptídeo-C e proinsulina com diferença significativa no tempo 120 minutos nos dois testes. Mesmo os níveis basais de insulina e proinsulina, pelo menos uma vez, puderam diferenciar o grupo DRFC sem HJ dos demais. Portanto, para este grupo, a resistência insulínica parece representar o fator fisiopatológico mais importante neste momento.

A perda da eficiência da conversão da proinsulina para insulina é tida como um aspecto importante da disfunção da célula beta <sup>101</sup>. No nosso estudo, as concentrações médias de proinsulina elevadas associaram-se ao grupo DRFC sem HJ que, no entanto, apresenta também os níveis mais elevados de insulina.

Apesar de controverso, é amplamente aceito que a resistência insulínica exerça um papel variável, mas significativa, na patogênese do DRFC <sup>102</sup>. Vários estudos <sup>20, 21, 27, 28, 29</sup> têm demonstrado resistência hepática, assim como uma resistência à ação anticatabólica da insulina no metabolismo protéico. Recentemente, a resistência insulínica em pacientes

com FC foi associada a níveis aumentados do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e defeito de translocação do transportador de glicose GLUT-4 no músculo esquelético <sup>103</sup>.

Tofé *et al.* <sup>104</sup> também descreveram diminuição da sensibilidade insulínica em portadores de FC com IGT e DRFC, concomitantemente a um pico de secreção insulínica retardado no OGTT em relação aos portadores de FC com tolerância normal (120 vs 60 minutos), à semelhança de nossos resultados. Demonstraram, ainda, que o seu grupo IGT apresentou atraso e diminuição do pico de resposta insulínica e da fase de secreção precoce no OGTT e no GTT intravenoso, concluindo que pacientes com DRFC, assim como aqueles com IGT, apresentam alteração na cinética secretora de insulina, especialmente de sua primeira fase e aumento da resistência insulínica.

No nosso estudo, excetuando-se a resposta glicêmica pela qual é diagnosticado, o grupo DRFC com HJ apresentou uma sobreposição das respostas hormonais com os grupos normal e pré-diabético, demonstrando, assim, seu maior comprometimento funcional endócrino.

É importante se chamar à atenção para o estado pré-diabético, que, por apresentar sobreposição de respostas hormonais com grupo DRFC com HJ, como também com o grupo normal, porém com taxas glicêmicas mais elevadas, pode apresentar algum defeito de função da célula beta que ainda está compensado por uma boa sensibilidade insulínica. Situações de agravo da função pulmonar, do estado nutricional ou dos medicamentos poderiam desequilibrar este sistema.



Neste estudo, não se conseguiu demonstrar diferenças nas respostas hormonais entre os grupos no tempo 30 minutos, nem mesmo no TTDM. Talvez um maior número de casos nos grupos patológicos pudessem revelá-las.

Em indivíduos normais, as células pancreáticas endócrinas são capazes de proliferar durante toda a vida, o que garante uma renovação celular e mantém a capacidade de o pâncreas endócrino responder à demanda secretória de insulina nas diferentes condições fisiológicas e patológicas. O defeito no mecanismo de proliferação/ neoformação de células beta pode ter um papel crucial na patogênese do *diabetes*<sup>105</sup>.

Muitos estímulos, como fatores de crescimento, citocinas e hormônios, incluindo a família das incretinas, regulam o equilíbrio entre a replicação ou neoformação da célula beta a partir do tecido ductal do pâncreas exócrino e os mecanismos de apoptose, determinando sua massa final. Por outro lado, enquanto a secreção de insulina estimulada pela glicose já está reduzida, nutrientes diferentes da glicose, como aminoácidos e ácidos graxos livres, podem ainda estimulá-la<sup>106</sup>.

O peptídeo glucagon-símile (GLP-1) pode ter um papel importante no crescimento da célula endócrina. O GLP-1 é sintetizado nas células L do intestino, sendo capazes de estimular a secreção de insulina no estado pós-prandial. Outros mecanismos hipoglicemiantes do GLP-1 seriam a inibição da secreção do glucagon e uma diminuição da taxa de esvaziamento gástrico e da secreção ácida.

Estudos experimentais demonstraram sua capacidade de promover aumento da massa de células beta através da neogênese das células da

ilhota em ratos Wistar. Achados semelhantes foram descritos com o agonista do GLP-1 exendina-4 em ratos <sup>104</sup>. Estudos em humanos já demonstraram que administração do GLP-1 e da exenatida foram capazes de estimular a fase de resposta rápida da secreção insulínica em indivíduos diabéticos <sup>105</sup>.

A realização do presente estudo permitiu vislumbrar a concomitância dos processos fisiopatológicos de resistência insulínica e a deficiência progressiva da função de célula beta; já o TTDM demonstrou a preservação da capacidade de secreção precoce de insulina induzida por outros nutrientes diferentes da glicose no paciente com FC. Tal fato permitiria o planejamento de formas alternativas de tratamento, como a utilização de agentes sensibilizantes da ação insulínica, ou dos novos medicamentos secretagogos de insulina associados à ingestão alimentar, assim como da nova classe dos incretinomiméticos.

As diretrizes vigentes quanto ao tratamento dos distúrbios glicêmicos na FC não preconizam introdução de terapêuticas em outro estado que não seja o DRFC com HJ, por não existirem evidências científicas em seu favor.

O presente estudo e os demais aqui relacionados demonstraram existir um alto risco de disfunção do metabolismo da glicose associado à mutação CFTR, tendo como base fisiopatológica a falência da célula beta associada à resistência insulínica numa progressão muito mais rápida do que aquela vista em pacientes portadores de DM tipo 2.

Frente aos avanços atuais da terapêutica do DM, são necessários estudos que avaliem a efetividade do tratamento precoce das disfunções glicêmicas do paciente com FC tão logo sejam diagnosticadas, ao invés de assistirmos a perda progressiva da secreção insulínica para, então, introduzirmos a pouco fisiológica insulino terapia periférica.

## **8 CONCLUSÕES**

---

- a.** O estímulo da dieta líquida provocou uma resposta mais precoce de insulina, peptídeo-C e glucagon com níveis mais baixos de glicose no decorrer do teste, enquanto que a glicose pura provocou respostas mais elevadas, tardias e persistentes da glicose, peptídeo-C, insulina e proinsulina.
  - a.1** As concentrações médias de glicose foram mais elevadas no OGTT desde o tempo 60 minutos até o final do teste.
  - a.2** O TTDM provocou uma resposta mais precoce do peptídeo-C aos 30 minutos, porém nos tempos 120 e 180 minutos, os níveis médios foram mais elevados no OGTT.
  - a.3** O TTDM provocou uma resposta mais precoce da insulina no aos 30 minutos, mas nos tempos 120 e 180 minutos, os níveis médios foram mais elevados no OGTT.
  - a.4** As concentrações médias da proinsulina foram mais elevadas no OGTT desde o tempo 90 minutos até o final do teste.
  - a.5** O TTDM provocou uma resposta mais precoce do glucagon no aos 30 minutos e mais elevada desde o tempo 90 minutos até o final do teste.

- b.** Os níveis médios elevados de insulina, peptídeo-C e proinsulina permitiram distinguir o grupo DRFC sem HJ dos demais no tempo 120 minutos, principalmente após o estímulo da dieta líquida.
- b.1** As concentrações do peptídeo-C estimuladas pelo TTDM foram mais elevadas no grupo DRFC sem HJ do que no grupo normal aos 120 minutos. Os níveis médios de peptídeo-C obtidos no OGTT não diferenciaram os grupos nos tempos 0, 30 e 120 minutos.
- b.2** As médias de insulina obtidas no tempo 120 minutos do TTDM permitiram distinguir o grupo DRFC sem HJ dos grupos normal e pré-diabético.
- b.3** Os níveis médios de proinsulina no tempo 0 minutos (basal) tiveram poder para diferenciar o grupo DRFC sem HJ dos grupos normal e pré-diabético pelo menos em um teste (OGTT). As médias de proinsulina do tempo 120 minutos, estimuladas pelo TTDM, puderam diferenciar o grupo DRFC sem HJ de todos os demais grupos, enquanto que as médias de proinsulina do tempo 120 minutos do OGTT distinguiram o grupo DRFC sem HJ dos grupos normal e pré-diabético.
- b.4** As concentrações médias do glucagon não permitiram diferenciar os grupos nos tempos 0, 30 e 120 minutos durante o OGTT e o TTDM.
- b.5** Os níveis médios de insulina, proinsulina, peptídeo-C e glucagon medidos aos 30 minutos não tiveram poder de diagnóstico entre os grupos, tanto no OGTT quanto no TTDM.

## **9 ANEXOS**

---

Tabelas referentes à caracterização clínica e metabólica da população do estudo, correspondendo aos subitens **6.1**, **6.2** e **6.3**.

**TABELA A 1** - Caracterização Clínica da População do Estudo segundo Idade, Sexo, Genótipo, Colonização pela PA, Diagnóstico da Tolerância à Glicose, Índice de Massa Corpórea (IMC), Percentil IMC, Estatura, Percentil Estatura e Desenvolvimento Puberal (Tanner)

Caso	Idade	Sexo	Genótipo	P.a	Diagn	IMC	p IMC(%)	Estatura	p E (%)	Tanner	Caso	Sudam	TGO	TGP	GGT	F ALC	TP	TTPA	TT	HbA1c	Colest	Triglic	Ureia	Creatinina
1	10	F	1	1	0	14,39	5	131,0	10	M1P1	1	p+	23	22	9	234	15,4	32,8	13,4	5,33		52	31	0,2
2	13	F	0	2	2	21,42	75	150,0	25	M5P5	2		43	41	19	136	18,7	38,1	14		74			
3	15	F	1	2	2	16,34	5	154,0	10	M5P5	3	p+++	15	10		131	17,5	33,6	11,1					
4	10	F	1	1	0	15,83	25	133,0	25	M1P1	4	p+	17	13	9	159							24	0,3
5	11	F	1	0	0	15,57	10	142,0	10	M2P2	5		28	29	20	206	15,2	27,6	11,8		156	60		
6	7	M	1	2	1	13,77	< 5	122,0	25	G1P1	6	p+++	21	19	11	281	14,7	31,6		5,9			25	0,3
7	6	M	1	2	1	13,88	5	120,0	25	G1P1	7	p++	15	9	18	183	16,8	33,1	15,4					
8	17	M	1	2	0	17,04	< 5	173,0	50	G5P5	8	p+++	18	22	36	264	17,6	35	11,5					
9	9	M	1	1	0	15,11	25	126,0	3	G1P1	9	p+	24	19	9	219	16,1	32,6	12					
10	17	M	0	0	0	14,91	< 5	151,0	< 3	G3P3	10	p+	20	19	10	181	16,7	32	12					
11	7	M	1	0	0	16,12	> 50	122,0	25	G1P1	11	p+++	21	13	9	217	15,9	37,3	12,2		162	107		
12	12	F	0	1	1	14,85	10	148,5	25	M3P4	12	p+++	23	12		251	18,4	36,9	11,5	5,65%				
13	18	M	1	2	4	18,37	5	173,0	25	G5P5	13	p+	10	11	16	130	17,6	28	10,6					
14	16	M	2	2	3	17,04	< 5	157,0	< 3	G4P4	14	p+++	52	60	49	352	20,3	45,7	12,2	6,26%	104	55		
15	12	M	2	0	2	17,11	25	143,0	10	G2P2	15	p+++	39	40	26	251	16,8	33,1	12,3	6,27%	106	88		
16	11	M	1	2	1	17,28	50	135,0	10	G1P1	16	p+++	23	40		169								
17	9	M	0	0	1	14,87	25	134,0	25 - 50	G1P1	17		23	12	5		13,8	23,5	13,9		124			
18	10	F	1	2	0	18,27	50 - 75	134,0	25	M1P1	18	p+	22	13	10	320	14,3	23,2	11		130	42	19	0,4
19	6	F	2	0	0	15,02	50	104,0	< 3	M1P1	19	p+	27	17	9	210	15,5	34,9	12	4,51%	119	47		
20	12	F	2	1	1	17,58	25 - 50	147,0	25	M5P5	20	p+++	29	32	6									
22	17	M	1	1	0	17,50	< 5	174,0	25 - 50	G5P5	22		18	18	16	241	18,3	34,5	12,1					
23	16	F	2	2	0	17,70	10	154,0	10	M5P5	23	p+	34	59	73	249	24,2	36,5	12,3	5,47	106	64		
24	15	M	2	1	0	14,30	< 5	163,0	25	G4P4	24	p+++	32	24	10	353	16,2	36,1	12,1		129	54		
25	14	M	0	2	1	16,09	5	143,0	< 3	G2P2	25	p+	42	20	30	204	20,6	42,8	12,5	5,73	83	31		
26	13	F	1	0	1	13,66	< 5	136,5	< 3	M2P2	26		21	13	11	168	15,9	32,1	11,7		130	117		
27	5	F	1	0	0	18,00	90	100,0	< 3	M1P1	27		21	16	7	230	15,9	31,5	12,2					
28	9	F	2	0	2	16,87	50	134,0	50	M1P1	28	p+++	17	12	9	190	16	32	11,9					
29	13	F	1	1	0	14,04	< 5	150,5	10	M3P3	29	p+++	17	9	12	138	15,8	35,6	13,2					
31	15	M	1	2	0	21,65	50 - 75	158,5	3	G3P3	31	p+++	31	29	30	311	15,9	29	14					
32	15	F	0	2	3	19,59	25 - 50	156,5	25	M5P5	32			37	148	14,9	32,3	11,9	5,6/7,83/8,25					
33	6	F		0	1	16,96	75	103,0	< 3	M1P1	33		24	12		244	15,6	32,1	13,2				22	0,4
34	10	M	2	2	0	17,72	50 - 75	138,5	25 - 50	G1P1	34	p+++	23	20	9	200	15,5	33,1	12,8				33	0,4
35	7	M	2	0	0	19,42	90	125,0	50	G1P1	35	p+++	23	35	26	355	16,2	36,4	13,4				20	0,4
36	8	M	2	0	0	15,74	25 - 50	126,0	25	G1P1	36	p+++	20	23	13	261	16,6	33,1	12,9				19	0,3
37	10	F	0	1	0	15,02	25	129,0	10	M1P1	37	p+++	22	18	5	197	17,5	39,6	14				21	0,4
39	11	F	2	0	1	18,90	< 5	138,0	25	M2P1	39		20	10	19	324	30	47,4	13,9		108	78	18	0,3
40	17	F	1	2	3	14,87	< 5	164,0	50	M5P5	40		20,5	29,5	11,9	143	20,5	29,5	11,9	5,50%	91	77		
41	10	F	1	0	0	16,66	25 - 50	147,0	10	M1P1	41	p++	41	41	37	365	17,2	31,3	11,9		175	56		
42	19	M	0	2	1	18,59	< 5	164,0	3	G5P5	42	p+++	14	13		143	16,4	37,7	11,7				22	0,8
43	18	M	1	0	0	19,26	10	183,0	90	G5P5	43	p++	11	10			18,7	34,2	11,9				24	0,8
44	11	F	2	0	0	19,31	50 - 75	156,0	10	M4P4	44	p+	15	10	12	260	15%	32,8	11,4				23	0,4
45	15	M	1	0	1	18,64	25 - 50	167,0	50	G5P5	45	p+	24	21	21	340	17,5	27,8	12,5				34	0,7
46	19	F	0	2	3	20,61	25 - 50	167,0	75	M5P5	46	p+	18	20	20	91	14,3	28,7	10,4	6,9	212	75	19	0,5
47	17	F	1	2	2	17,45	5	151,0	3	M5P5	47		16	11	5	206	15,1	30,6	12,7		117	109	37	0,5
48	14	M	1	2	0	19,84	50 - 75	168,0	50	G4P4	48	p+	22	10	9	264	16,3	37,9	10,5		102	43	19	0,5
49	10	M	1	0	0	16,05	25 - 50	136,0	25 - 50	G1P1	49	p+	30	46	33	277	16	35,7	11,9		143	164	34	0,4
52	16	M	0	0	0	17,72	5	176,0	25 - 50	G5P5	52		19	15	6,2	177	16,2	33,7	11,3				28	0,7
53	16	F	2	2	3	15,20	< 5	156,0	10	M4P4	53		29	17	11	130	18,2	32,7	10,9		126	83	34	0,4
57	10	M	0	1	0	21,66	90 - 95	143,0	50 - 75	G1P1	57		35	59	27	418	16,1	29,9	12,5				16	0,4
58	14	M	1	2	1	21,66	50 - 75	143,0	3	G1P1	58		26	20	66	311	17	30	11,7		106	83	20	0,2
59	19	F	0	1	0	17,39	5	163,5	50	M5P5	59	p+++	18	16	14	90	16,7	28,7	12,9	5,9			15	0,4
61	9	F	2	1	0	15,14	25 - 50	130,0	25	M1P1	61	p++	20	17	11	190	14,9	28,3	13,6				37	0,2

NOTA: Sexo: 1 = Masculino; 2 = Feminino; Genótipo: 0 = Desconhecido; 1 = DeltaF508 heterozigoto; 2 = DeltaF508 homozigoto; *Pseudomonas aeruginosa* (PA): 0 = Negativo; 1 = Portador intermitente; 2 = Portador crônico; Diagnósticos: 0 = Normal; 1 = IGT, 2 = DRFC sem HJ, 3 = DRFC com HJ; 4 = DRFC intermitente



**TABELA A 2** -Caracterização Laboratorial da População do Estudo segundo as Funções Hepática e Renal e a Perda de Gordura nas Fezes

Caso	TGO (U/L)	TGP (U/L)	GGT (U/L)	F ALC (U/L)	TP (seg)	TTPA (seg)	TT (seg)	Ureia (mg/dL)	Ceatinina (mg/dL)	Sudam
1	23,0	22,0	9,0	234	15,4	32,8	13,4	31	0,2	p+
2	43,0	41,0	19,0	136	18,7	38,1	14,0			
3	15,0	10,0		131	17,5	33,6	11,1			p+++
4	17,0	13,0	9,0	159				24	0,3	p+
5	28,0	29,0	20,0	206	15,2	27,6	11,8			
6	21,0	19,0	11,0	281	14,7	31,6		25	0,3	p+++
7	15,0	9,0	18,0	183	16,8	33,1	15,4			p++
8	18,0	22,0	36,0	264	17,6	35,0	11,5			p+++
9	24,0	19,0	9,0	219	16,1	32,6	12,0			p+
10	20,0	19,0	10,0	181	16,7	32,0	12,0			p+
11	21,0	13,0	9,0	217	15,9	37,3	12,2			p+++
12	23,0	12,0		251	18,4	36,9	11,5			p+++
13	10,0	11,0	16,0	130	17,6	28,0	10,6			p+
14	52,0	60,0	49,0	352	20,3	45,7	12,2			p+++
15	39,0	40,0	26,0	251	16,8	33,1	12,3			p+++
16	23,0	40,0		169						p+++
17	23,0	12,0	5,0		13,8	23,5	13,9			
18	22,0	13,0	10,0	320	14,3	23,2	11,0	19	0,4	p+
19	27,0	17,0	9,0	210	15,5	34,9	12,0			p+
20	29,0	32,0	6,0					32	0,6	p+++
22	18,0	18,0	16,0	241	18,3	34,5	12,1	20	0,5	
23	34,0	59,0	73,0	249	24,2	36,5	12,3			p+
24	32,0	24,0	10,0	353	16,2	36,1	12,1			p+++
25	42,0	20,0	30,0	204	20,6	42,8	12,5			p+
26	21,0	13,0	11,0	168	15,9	32,1	11,7			
27	21,0	16,0	7,0	230	15,9	31,5	12,2			
28	17,0	12,0	9,0	190	16,0	32,0	11,9			p+++
29	17,0	9,0	12,0	138	15,8	35,6	13,2			p+++
31	31,0	29,0	30,0	311	15,9	29,0	14,0			p+++
32			37,0	148	14,9	32,3	11,9			
33	24,0	12,0		244	15,6	32,1	13,2	22	0,4	
34	23,0	20,0	9,0	200	15,5	33,1	12,8	33	0,4	p+++
35	23,0	35,0	26,0	355	16,2	36,4	13,4	20	0,4	p+++
36	20,0	23,0	13,0	261	16,6	33,1	12,9	19	0,3	p+++
37	22,0	18,0	5,0	197	17,5	39,6	14,0	21	0,4	p+++
39	20,0	10,0	19,0	324	30,0	47,4	13,9	18	0,3	
40	20,5	29,5	11,9	143	20,5	29,5	11,9			
41	41,0	41,0	37,0	365	17,2	31,3	11,9			p++
42	14,0	13,0		143	16,4	37,7	11,7	22	0,8	p+++
43	11,0	10,0			18,7	34,2	11,9	24	0,8	p++
44	15,0	10,0	12,0	260	0,2	32,8	11,4	23	0,4	p+
45	24,0	21,0	21,0	340	17,5	27,8	12,5	34	0,7	p+
46	18,0	20,0	20,0	91	14,3	28,7	10,4	19	0,5	p+
47	16,0	11,0	5,0	206	15,1	30,6	12,7	37	0,5	
48	22,0	10,0	9,0	264	16,3	37,9	10,5	19	0,5	p+
49	30,0	46,0	33,0	277	16,0	35,7	11,9	34	0,4	p+
52	19,0	15,0	6,2	177	16,2	33,7	11,3	28	0,7	
53	29,0	17,0	11,0	130	18,2	32,7	10,9	34	0,4	
57	35,0	59,0	27,0	418	16,1	29,9	12,5	16	0,4	
58	26,0	20,0	66,0	311	17,0	30,0	11,7	20	0,2	
59	18,0	16,0	14,0	90	16,7	28,7	12,9	15	0,4	p+++
61	20,0	17,0	11,0	190	14,9	28,3	13,6	37	0,2	p++

**TABELA A 3** -Caracterização da Casuística segundo a Presença de Marcadores Imunológicos do DM tipo 1, Níveis de Hemoglobina Glicada, Colesterol e Triglicérides

Caso	Diagn	IAA (nU/mL)	GAD (U/mL)	IA2 (U/mL)	HbA1c (%)	Colest (mg/dL)	Triglic (mg/dL)
1	0	0	0,0	0,12	5,33		
2	2	25	0,0	0,00		74	52
3	2	0	0,0	0,26			
4	0	22	0,0	0,00			
5	0	0	0,0	0,00		156	60
6	1	41	0,0	0,00	5,9		
7	1	0	0,0	0,00			
8	0	52	0,0	0,00			
9	0	0	0,0	0,00			
10	0	0	0,0	0,00			
11	0	10	0,0	0,00		162	107
12	1	32	0,0	0,00	5,65		
13	4	0	0,0	0,00			
14	3	0	0,0	0,00	6,26	104	55
15	2	0	0,0	0,00	6,27	106	88
16	1	80	0,1	0,00			
17	1	4	0,6	0,00		124	
18	0	6	0,0	0,00		130	42
19	0	35	0,0	0,00	4,51	119	47
20	1	51	0,0	0,00			
22	0	0	0,0	0,00			
23	0	0	0,0	0,00	5,47	106	64
24	0	28	0,0	0,00		129	54
25	1	0	0,0	0,00	5,73	83	31
26	1	16	0,0	0,00		130	117
27	0	47	0,0	1,73			
28	2	21	0,6	0,00			
29	0	0	0,0	0,00			
31	0	0	0,0	0,00			
32	3	71	0,0	0,00	7,83		
33	1	0	0,1	0,00			
34	0	143	0,1	0,16			
35	0	13	0,0	0,00			
36	0	18	0,0	0,00			
37	0	4	0,0	0,00			
39	1	2846	0,0	0,00		108	78
40	3	159	0,0	0,00	5,5	91	77
41	0	0	0,0	0,00		175	56
42	1	0	0,0	0,00			
43	0	0	0,0	0,00			
44	0	47	0,0	0,00			
45	1	0	0,0	0,24			
46	3	84	0,0	0,00	6,9	212	75
47	2	22	0,0	0,00		117	109
48	0	0	0,0	0,00		102	43
49	0	0	0,4	0,21		143	164
52	0	61	0,4	0,00			
53	3	324	0,0	0,00		126	83
57	0	11	0,0	0,23			
58	1	0	0,0	0,00		106	83
59	0	40	0,0	0,00	5,9		
61	0	0	0,0	0,00			

NOTA: Diagnósticos: 0 = Normal; 1 = IGT, 2 = DRFC sem HJ, 3 = DRFC com HJ; 4 = DRFC intermitente

**TABELA A 4** -Achados Ultra-Sonográficos da População do Estudo segundo o Diagnóstico

Caso	Diagn	Fígado	Vesícula	Pâncreas	Baço	Fígado
1	0	0	0	1	0	0 normal
2	2					1 ecotextura heterogênea
3	2	0	1	1	0	2 hepatomegalia
4	0	0	0	1	2	3 hipertensão portal
5	0	1	0	1	0	
6	1					
7	1					
8	0	1	0	1+2	0	<b>Vesícula</b>
9	0	0	0	1	0	0 normal
10	0	1+2	1	1	0	1 cálculos
11	0	2	1	1	0	2 pólipos
12	1	0	0	1	0	
13	4	0	0	1+2	0	<b>Pâncreas</b>
14	3	2+3	0	1	1	0 normal
15	2					1 ecotextura aumentada
16	1	0	0	1	0	2 dimensões reduzidas
17	1	0	0	1+2	0	
18	0	0	1	1+2	0	
19	0	1+2	0	1+2	0	
20	1	0	0	1+2	0	
22	0	0	0	1	0	<b>Baço</b>
23	0	1	0	1+2	0	0 normal
24	0	0	0	1+2	0	1 esplenomegalia
25	1	2+3	0	1	1	2 acessório
26	1	0	0	1+2	0	
27	0	0	0	1	0	
28	2	0	0	1+2	0	
29	0	0	0	1	0	
31	0	0	0	1+2	0	
32	3	0	0	1+2	0	
33	1	1	0	1+2	0	
34	0	0	0	1	0	
35	0	0	1	0	0	
36	0	0	0	1	0	
37	0	0	0	1	0	
39	1	2+3	0	1	1	
40	3	3	0	1+2	1	
41	0	1	0	1+2	0	
42	1	0	0	1	0	
43	0	2	1	1+2	1	
44	0	0	0	1	0	
45	1	1	0	1+2	0	
46	3	2	0	1	0	
47	2	0	0	1+2	0	
48	0	1	0	1+2	0	
49	0	0	0	1	0	
52	0	0	0	1	0	
53	3	0	0	1	0	
57	0	1	0	1	0	
58	1	1+2	0	1+2	0	
59	0	0	0	1	0	
61	0	0	0	1	0	

NOTA: Diagnósticos: 0 = Normal; 1 = IGT, 2 = DRFC sem HJ, 3 = DRFC com HJ; 4 = DRFC intermitente

**TABELA A 5 - Medicamentos em Uso à Época da Realização do OGTT e do TTDM**

Caso	Dornase alfa		ADEK		Enzimas		UDCA		Tobi		TCM		Sustain		Ranitidina		Omeprazol		Azitromicina		BetaEstimu Inal		CE Inal		Insulina		O2		Bromoprida	
	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM	OGTT	TTDM
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+								+		+	
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+								+		+	
6			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+											
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Colistina			+	+						Cipro	+									
10	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+							+	+	+	+	+			+		+	
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
12	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Garamicina			+	+				+	+											
14	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+				+	+					+			+			+	
15			+	+	+	+	+	+	+				+	+																
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
17	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
18	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
19			+	+	+	+	+	+	+			+	+							Zyvox							+		+	
20	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+							Cefalexina				+						
22	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
23	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
24	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+				+	+					+							
25	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
26	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
27			+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
28	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+					+	+								+		+	
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
33	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
34	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
35			+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
36			+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
37	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
39	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+				+	+	+								+		+	+
40	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
41	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+														+		+	
42	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
43	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
44	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
45			+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
46	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+														+		+	
47	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+					+	+	+							+		+	
48	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
49	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
52	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
53	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
57			+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
58	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+															+		+
59	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	
61	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+																	

Tabelas relacionadas às respostas aos testes metabólicos referentes aos subitens: **6.4.1** até **6.4.5**.

**TABELA A 6** -Respostas Glicêmicas Obtidas Durante o OGTT e o TTDM

Caso	GlicTTDM0 mmol/L	GlicTTDM30 mmol/L	GlicTTDM60 mmol/L	GlicTTDM90 mmol/L	GlicTTDM120 mmol/L	GlicTTDM180 mmol/L	GlicOGTT0 mmol/L	GlicOGTT30 mmol/L	GlicOGTT60 mmol/L	GlicOGTT90 mmol/L	GlicOGTT120 mmol/L	GlicOGTT180 mmol/L
1	5,3	6,0	7,2	8,7	5,9	4,2	5,2	12,2	11,5	9,4	4,4	3,1
2	5,0	7,1	9,9	8,9	8,0	6,1	4,9	10,0	12,7	13,3	13,3	12,7
3	4,9	7,2	7,8	6,7	6,9	3,8	5,0	7,5	11,0	12,0	12,9	10,3
4	4,4	6,1	7,7	4,3	5,1	4,9	4,2	8,6	10,6	7,3	6,1	2,4
5	5,1	9,4	10,9	11,8	7,3	4,3	4,9	7,2	7,5	7,7	7,7	7,3
6	4,4	7,9	5,8	3,3	3,9	4,6	4,1	6,7	9,0	9,7	9,1	4,1
7	4,8	10,8	11,7	6,9	3,8	3,8	4,8	12,1	16,8	16,2	10,7	7,9
8	5,7	8,2	8,2	6,9	5,6	4,2	5,3	7,3	9,3	6,8	4,7	6,1
9	5,1	7,0	5,3	6,3	4,7	5,4	5,0	8,4	7,8	6,2	5,9	4,4
10	5,3	8,7	12,0	10,4	5,5	3,8	4,5	7,8	12,0	11,5	7,1	4,4
11	4,7	8,4	5,8	4,4	4,8	5,2	5,4	11,6	11,3	7,0	5,8	5,0
12	5,5	8,7	8,5	9,3	4,8	4,1	5,5	7,3	10,5	12,2	10,9	8,8
13	5,9	9,1	9,2	5,7	4,7	4,4	7,2	10,3	11,2	11,3	9,2	4,4
14	4,7	7,0	9,2	8,9	8,4	6,7						
15	5,2	6,1	7,6	10,8	5,1	5,0	5,4	9,3	13,2	14,4	12,6	5,2
16	5,4	7,5	8,6	6,9	5,4	4,6	5,6	6,5	6,7	6,8	7,2	5,9
17	5,8	14,0	8,9	3,8	3,9	5,1	6,1	10,3	12,5	10,4	7,8	3,8
18	4,9	11,0	6,8	4,2	3,6		5,2	8,8	10,3	5,9	6,1	
19	4,4	4,8	4,4	5,1	5,3	4,3	3,8	5,3	5,8	6,2	6,8	5,2
20	5,3	9,4	6,6	5,3	6,4	4,8	5,3	5,7	6,2	7,0	7,9	7,0
22	5,3	6,7	5,3	5,8	4,3	3,3	5,7	11,7	10,1	6,2	5,3	
23	4,6	7,3	9,2	7,0	4,1	2,8	5,0	9,0	12,1	10,3	6,9	5,2
24	5,1	5,6	5,6	5,4	5,7	5,5	4,6	6,4	7,3	6,8	5,9	5,8

Continua

Continuação da Tabela A 6

Caso	GlicTTDM0	GlicTTDM30	GlicTTDM60	GlicTTDM90	GlicTTDM120	GlicTTDM180	GlicOGTT0	GlicOGTT30	GlicOGTT60	GlicOGTT90	GlicOGTT120	GlicOGTT180
	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
25	4,6	8,1	8,5	7,5	7,1	4,0	4,4	8,4	11,4	12,4	10,0	4,6
26	5,3	7,2	8,9	9,8	6,3	4,2	5,8	5,9	7,8	8,3	8,1	6,4
27	5,0	7,8	8,9	3,3	3,2	4,7	5,1	7,6	6,9	4,6	4,9	4,8
28	6,3	9,8	14,5	15,4	9,7	5,0	6,3	16,2	20,6	20,3	18,8	5,4
29	4,7	8,0	4,5	6,1	3,4	4,1	5,2	9,8	4,8	4,9	6,7	4,7
31	4,8	9,5	8,0	8,1	7,7	4,0	4,8	8,1	8,1	8,2	6,9	6,2
32	5,9	11,5	16,3	17,4	14,9	11,3						
33	5,1	9,2	8,2	6,9	5,9	4,8	4,9	15,3	16,9	13,5	8,7	3,4
34	5,2	10,0	8,1	3,6	4,4	5,5	5,4	10,3	8,5	6,3	5,4	2,7
35	5,0	7,0	5,1	4,8	4,4	4,9	4,3	4,8	5,1	5,1	4,8	4,2
36	5,1	10,5	10,0	5,4	3,7	4,5	4,3	5,9	5,3	4,8	5,0	5,6
37	5,8	10,4	9,8	4,8	3,7	4,9	4,7	7,3	8,5	8,1	6,3	6,1
39	5,2	9,1	12,6	9,2	6,3	2,5	5,3	7,0	7,9	8,5	9,3	6,2
40	5,7	8,5	12,5	13,8	9,7	5,6						
41	5,1	8,0	8,8	4,2	4,3	4,3	4,4	8,5	10,5	6,6	5,0	3,7
42	4,4	6,7	4,0	3,9	4,4	4,1	4,3	10,5	7,7	6,9	7,9	4,8
43	5,1	6,3	8,3	4,8	4,7	4,7	5,0	7,3	7,2	5,2	4,1	4,9
44	4,7	7,4	4,7	3,3	3,4	3,8	4,9	7,3	7,1	6,6	6,6	6,3
45	5,2	8,4	9,4	5,9	4,2	4,3	5,1	7,6	9,2	7,7	8,0	3,4
46	6,2	11,4	12,5	10,8	5,3	3,8						
47	5,9	17,3	15,5	12,6	8,8	6,1	5,4	9,5	9,5	18,5	18,7	15,6
48	4,5	7,5	8,0	7,8	6,2	4,8	4,7	7,4	7,5	6,7	6,1	5,3
49	4,8	8,3	8,7	5,3	4,9	4,9	4,5	7,4	8,7	5,9	6,2	3,0
52	4,3	6,9	6,3	4,6	3,3	3,8	4,7	9,2	11,2	8,8	5,4	3,2
53	8,2	12,3	16,4	19,1	19,5	16,9						
57	4,6	8,0	3,9	5,7	4,5	4,9	4,8	9,3	6,9	7,2	6,3	4,1
58	5,8	7,2	7,2	7,6	7,3		5,3	9,2	9,7	8,8	7,9	6,7
59	4,7	9,1	6,6	5,8	3,2	3,6	5,7	7,9	9,0	8,1	7,6	5,0
61	5,6	9,0	11,5	8,7	4,3	4,3	5,0	6,9	10,1	9,2	6,0	3,7

**TABELA A 7 -Respostas de Peptídeo-C Obtidas Durante o OGTT e o TTDM**

Caso	PepTTDM0 nmol/L	PepTTDM30 nmol/L	PepTTDM60 nmol/L	PepTTDM90 nmol/L	PepTTDM120 nmol/L	PepTTDM180 nmol/L	PepOGTT0 nmol/L	PepOGTT30 nmol/L	PepOGTT60 nmol/L	PepOGTT90 nmol/L	PepOGTT120 nmol/L	PepOGTT180 nmol/L
1	0,5	0,7	1,1	1,9	2,3	0,9	0,3	0,9	4,1	3,6	2,7	0,6
2	1,3	2,7	4,6	5,5	5,7	5,0	1,8	4,2	5,0	5,7	9,1	10,5
3	0,6	1,8	3,4	3,6	3,5	1,1	0,4	1,4	2,8	3,2	4,1	4,2
4	0,6	1,3	2,8	1,8	2,2	1,7	0,5	3,0	4,7	4,9	4,4	1,9
5	0,4	1,0	1,5	2,2	2,0	1,2	0,4	0,5	1,3	1,3	1,5	1,8
6	0,4	1,8	1,9	1,1	0,7	0,5	0,2	0,5	0,9	1,1	2,2	0,7
7	0,3	1,3	2,3	3,1	1,0	0,6	0,3	0,4	1,9	3,5	3,8	2,8
8	1,0	2,6	3,5	3,9	3,1	2,0	0,7	1,0	1,9	2,1	2,7	2,3
9	0,5	1,2	1,5	1,7	1,2	0,6	0,7	1,8	2,5	3,0	2,1	1,2
10	0,4	0,6	1,6	2,2	1,4	0,5	0,4	0,9	1,8	3,3	3,9	1,7
11	0,4	1,4	2,2	1,2	0,9	0,6	0,3	1,2	2,2	2,1	1,9	1,1
12	0,7	2,2	3,5	2,9	2,3	1,6	0,9	1,7	3,9	4,4	5,1	4,8
13	0,6	1,5	1,8	2,7	2,4	1,3	2,0	3,1	3,2	3,4	3,2	2,1
14	0,3	0,9	1,4	2,1	2,3	2,2						
15	0,6	1,1	2,5	2,9	3,2	1,4	0,7	2,4	5,4	6,0	5,6	3,0
16	0,3	1,0	1,9	2,3	1,7	0,6	0,4	0,6	0,9	1,2	1,5	1,4
17	0,3	1,2	2,4	1,5	0,8	0,4	0,5	1,0	2,0	3,4	2,9	0,9
18	1,6	4,9	5,0	2,6	1,7		0,5	1,7	4,0	3,3	2,6	
19	0,3	0,5	0,4	0,6	0,9	0,4	0,2	0,7	0,9	1,0	1,4	1,4
20	0,9	3,2	3,7	3,2	3,9	2,2	0,7	0,8	1,2	1,7	2,1	3,2
22	1,6	19,0	6,0	5,8	3,8	2,0	1,3	9,0	10,1	4,7	4,4	
23	0,9	2,2	3,2	4,2	3,8	2,6	0,9	2,1	3,3	4,2	4,0	4,4
24	0,9	1,2	1,6	1,5	2,1	2,2	0,7	1,6	2,4	2,9	3,2	3,0
25	1,0	2,3	3,6	4,2	4,6	3,3	0,5	2,0	3,7	5,1	5,6	4,8
26	0,2	0,9	1,8	3,7	3,7	1,1	0,4	0,5	1,1	1,0	1,6	1,9
27	0,4	1,6	3,0	1,5	0,8	0,5	0,4	1,1	1,6	1,0	0,9	0,6

Continua

Continuação da Tabela A 7

Caso	PepTTDM0	PepTTDM30	PepTTDM60	PepTTDM90	PepTTDM120	PepTTDM180	PepOGTT0	PepOGTT30	PepOGTT60	PepOGTT90	PepOGTT120	PepOGTT180
	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L	nmol/L
28	1,2	2,2	3,2	4,0	4,8	2,1	1,0	2,0	4,0	4,3	4,2	3,8
29	0,5	5,3	4,7	4,3	2,1	0,9	0,5	3,1	2,5	2,1	2,8	1,8
31	0,9	3,8	4,2	5,3	5,6	2,9	0,8	1,9	3,0	2,5	3,5	3,0
32	0,2	1,0	2,8	4,9	2,5	1,4						
33	0,8	2,9	3,8	4,3	3,6	1,3	0,5	2,9	4,7	4,9	5,1	2,2
34	0,8	3,5	5,2	2,8	1,7	1,0	0,5	2,0	3,4	2,7	4,3	1,1
35	0,4	1,8	1,9	1,3	0,6	0,3	0,8	1,2	1,7	1,7	1,2	1,9
36	0,3	1,0	1,8	1,2	0,7	0,3	0,5	1,6	2,2	1,6	1,4	1,3
37	0,4	1,7	2,9	1,7	1,1	0,4	0,3	0,7	1,8	1,7	1,4	1,5
39	0,5	1,3	2,9	2,5	3,8	1,9	0,4	0,8	1,6	1,5	2,3	2,0
40	0,3	0,3	0,5	0,9	1,1	1,0						
41	0,6	1,2	2,7	0,7	1,5	1,8	0,5	2,4	3,8	4,5	3,2	0,6
42	0,7	6,1	4,3	4,1	2,9	2,0	0,9	9,5	9,9	6,0	6,8	5,1
43	0,8	1,8	4,2	3,8	3,1	1,3	0,6	2,1	2,8	3,4	2,7	2,7
44	1,4	8,5	7,6	2,8	2,0	1,1	1,3	4,2	6,4	4,9	5,2	5,5
45	0,5	2,1	4,6	4,3	2,5	1,0	0,6	1,6	2,6	3,2	4,5	2,2
46	0,3	0,9	1,5	2,5	1,9	0,9						
47	0,7	2,9	3,7	4,5	3,9	3,4	0,5	0,9	2,2	3,5	4,0	4,8
48	0,6	3,9	7,4	5,0	3,9	2,1	0,7	2,8	3,3	3,1	3,7	3,1
49	0,6	2,9	4,7	3,2	1,4	0,7	0,4	2,0	3,8	5,0	4,8	1,3
52	0,7	3,5	4,6	4,8	3,3	2,2	1,2	3,6	5,0	6,0	5,3	2,4
53	0,7	2,2	4,5	4,7	3,7	1,1						
57	0,8	4,7	4,3	2,1	1,3	0,8	0,6	3,3	3,5	3,6	3,2	0,9
58	0,5	1,3	1,2	1,6	2,3		0,8	2,2	3,0	4,0	2,9	2,6
59	0,6	5,1	5,1	3,4	1,6	0,5	0,9	3,2	5,4	7,0	5,7	2,8
61	0,1	0,7	1,2	1,3	0,6	0,3	0,2	0,4	1,3	2,5	2,3	0,6



**TABELA A 8 -Respostas de Insulina Obtidas Durante o OGTT e o TTDM**

Caso	InsTTDM0	InsTTDM30	InsTTDM60	InsTTDM90	InsTTDM120	InsTTDM180	InsOGTT0	InsOGTT30	InsOGTT60	InsOGTT90	InsOGTT120	InsOGTT180
	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L
1	55,6	72,2	140,3	303,5	275,7	70,1	36,1	146,5	565,3	494,5	221,5	46,5
2	104,9	425,7	993,1	1309,8	1511,2	1104,3	215,3	835,5	1061,2	1269,5	1757,1	1750,1
3	70,1	278,5	558,4	432,7	491,7	88,9	40,3	193,1	239,6	277,1	407,0	484,1
4	60,4	199,3	315,3	121,5	170,2	169,5	60,4	376,4	633,4	495,9	467,4	89,6
5	63,9	120,8	173,6	243,1	150,0	115,3	83,3	101,4	188,9	179,2	165,3	209,7
6	31,3	209,7	166,0	59,0	38,9	33,3	16,0	66,7	90,3	95,8	170,8	34,0
7	24,3	68,8	182,0	164,6	43,1	35,4	39,6	90,3	288,2	500,0	380,6	247,9
8	82,0	282,7	366,7	341,0	227,1	126,4	67,4	115,3	200,7	280,6	220,2	230,6
9	45,1	137,5	115,3	166,0	102,1	53,5	70,1	171,5	227,8	272,9	98,6	66,7
10	39,6	102,8	159,7	161,1	79,2	53,5	47,9	111,8	181,3	291,7	329,9	97,9
11	27,8	123,6	116,0	56,9	55,6	38,2	34,0	116,7	167,4	150,7	120,1	72,9
12	90,3	383,4	619,5	313,2	200,0	155,6	120,8	252,1	749,4	776,5	1301,5	946,6
13	70,8	191,7	199,3	292,4	186,8	131,3	168,8	360,4	246,5	249,3	261,1	129,2
14	91,7	247,2	334,7	449,3	222,9	142,4						
15	64,6	120,1	207,0	298,6	117,4	84,0	72,2	267,4	842,4	1130,0	879,9	151,4
16	38,9	103,5	166,0	135,4	93,1	48,6	60,4	102,8	116,7	141,0	197,2	90,3
17	81,3	268,8	279,2	151,4	118,8	88,2	101,4	166,0	260,4	461,8	293,1	134,0
18	94,5	713,9	477,8	141,0	93,1		59,7	234,0	398,6	228,5	218,1	
19	52,8	47,9	52,1	109,0	105,6	59,7	34,7	87,5	122,2	134,7	175,7	119,5
20	77,1	357,0	317,4	220,9	316,0	163,9	90,3	99,3	111,8	213,2	257,7	467,4
22	114,6	2233,5	1219,5	868,1	306,3	140,3	104,9	1307,0	1522,3	287,5	284,1	
23	72,2	258,4	397,9	515,3	327,1	147,2	61,1	196,5	312,5	419,5	335,4	461,1
24	64,6	100,7	102,8	109,0	184,7	183,3	43,8	111,8	200,7	200,0	191,0	191,0
25	63,9	189,6	323,6	280,6	405,6	136,1	45,8	166,0	403,5	598,7	739,6	274,3
26	28,5	88,9	129,2	272,9	150,0	76,4	41,0	61,1	88,2	113,9	144,5	136,1
27	41,0	184,0	294,5	75,0	54,9	55,6	41,0	116,0	137,5	78,5	61,1	59,7

Continua

Continuação da Tabela A 8

Caso	InsTTDM0	InsTTDM30	InsTTDM60	InsTTDM90	InsTTDM120	InsTTDM180	InsOGTT0	InsOGTT30	InsOGTT60	InsOGTT90	InsOGTT120	InsOGTT180
	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L
28	79,2	170,8	224,3	352,1	538,9	100,0	77,8	179,9	446,6	365,3	434,8	170,2
29	56,3	1130,6	756,3	871,6	190,3	78,5	104,2	1527,9	274,3	308,4	580,6	213,2
31	106,3	894,5	654,2	1118,1	572,3	277,8	116,7	600,0	675,1	869,5	910,5	802,1
32	125,7	201,4	263,2	334,1	341,7	235,4						
33	77,8	307,0	422,3	480,6	279,2	60,4	40,3	341,7	529,2	471,6	335,4	77,1
34	49,3	531,3	829,9	122,9	86,8	75,0	59,0	288,2	404,9	303,5	270,9	68,1
35	56,9	172,2	186,1	92,4	45,1	31,3	72,9	125,7	161,1	150,7	90,3	129,9
36	38,9	160,4	143,1	162,5	68,8	49,3	61,8	172,2	184,0	125,7	132,6	110,4
37	47,2	319,5	350,7	150,0	74,3	45,1	36,1	138,2	176,4	147,2	116,7	125,0
39	43,1	119,5	455,6	586,2	666,7	109,7	45,8	61,1	90,3	107,0	368,1	138,9
40	73,6	153,5	253,5	468,8	281,3	132,6						
41	97,2	336,8	513,2	94,5	175,0	234,7	80,6	334,1	550,0	515,3	254,2	79,2
42	47,2	1296,6	473,0	370,9	193,1	129,9	64,6	1902,9	1100,1	1205,7	1319,6	395,2
43	67,4	170,2	400,7	270,9	175,0	91,7	70,8	199,3	182,7	196,5	131,3	171,5
44	104,2	2136,3	1227,9	197,2	140,3	86,1	106,3	455,6	663,9	441,0	527,1	557,7
45	38,2	207,7	543,8	318,1	126,4	61,1	54,2	156,3	172,2	138,2	251,4	75,7
46	80,6	307,7	689,6	745,2	297,9	81,3						
47	52,8	206,3	220,2	258,4	183,3	130,6	43,8	68,1	131,3	182,0	223,6	223,6
48	54,9	756,3	1005,6	649,4	268,1	93,8	66,0	413,2	318,8	309,1	336,8	183,3
49	63,9	300,7	443,1	179,9	81,3	62,5	31,9	146,5	250,0	319,5	235,4	50,7
52	88,9	447,3	740,3	476,4	295,2	153,5	88,2	367,4	522,3	898,7	465,3	93,8
53	88,2	63,9	80,6	122,2	127,8	108,3						
57	52,8	795,2	334,1	109,7	66,7	40,3	32,6	411,1	228,5	277,8	189,6	25,7
58	66,7	195,2	127,1	207,0	292,4		108,3	373,6	469,5	686,2	386,1	399,3
59	80,6	1864,0	591,7	1666,8	171,5	60,4	113,9	494,5	777,8	1095,2	854,9	250,7
61	31,3	90,3	127,1	109,0	41,7	28,5	34,7	48,6	118,1	359,8	138,9	35,4

**TABELA A 9 -Respostas de Proinsulina Obtidas Durante o OGTT e o TTDM**

Caso	PrInTTDM0	PrInTTDM30	PrInTTDM60	PrInTTDM90	PrInTTDM120	PrInTTDM180	PrInOGTT0	PrInOGTT30	PrInOGTT60	PrInOGTT90	PrInOGTT120	PrInOGTT180
	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L
1	14,7	16,5	23,3	41,7	50,3	21,5	9	16,9	64,1	75,7	59,2	19,7
2	20,4	29,8	63,8	95	122	119,8	35,3	55,8	74,2	101,2	135,2	174,2
3	19,8	29,3	54	65,8	76,6	32,9	20,5	29,3	44,2	55,5	85,8	104,4
4	10,9	15,7	28	25,5	29	26,9	11,3	26,1	58,4	67,6	73,8	33,3
5	6	9,2	13,8	18,1	18,4	12,5	6,5	9,1	17,1	18,3	22,9	28,3
6	4,8	10,5	15,6	8,6	7,8	5,4	2,7	3,7	10,8	12,9	27,2	13,6
7	6,1	11,7	21,6	26,9	12,6	8,9	5,5	6,4	20,6	37,9	47,5	45,1
8	14,7	26,5	40,8	45	46	27,8	1,7	14,9	22,3	29,6	33,2	33,4
9	10,5	16,9	20,1	24,1	25,1	15,7	13,3	23,1	40,8	48,7	41,2	24,8
10	4,6	5,4	10,2	13,1	11	6,2	6	7	10,4	17,9	23,3	11,9
11	7,3	16,7	26,3	19,1	16,7	14,4	5,6	16,8	27,9	35,9	31,5	26,3
12	10,9	20,7	38,2	33,4	25,2	19,7	12,8	18,3	48,6	67,6	96	101,2
13	9,1	14,1	18,2	23,8	21,8	15,4	12,5	21,2	25,4	25,8	31,6	17,2
14	5,1	10,2	26,4	64,8	41,7	34,9						
15	8,1	12,5	24,9	34,5	46,7	20,9	15	30,3	92	172,4	190	71,6
16	5,2	8,5	17,3	20,1	18,5	8,8	5,6	8,4	10,1	15,1	20,6	18,4
17	3,7	12,1	21,5	17	11,1	5,3	6,1	12,3	20,9	40,9	40,6	16,3
18	12,1	46,2	55,3	28,1	17,1		8,6	17,7	40,5	57,8	36,9	...
19	5,8	10,4	7,7	11,2	18,2	10,3	4,8	10,3	16,2	20,1	27,5	36,6
20	7,6	15,6	22,7	20,8	20,9	15,7	8,2	10	11,6	14,1	20,7	37,3
22	22,9	70,6	77,2	76,9	63,6	37,1	19,9	115,2	138,8	84,6	72,4	...
23	7,7	12,2	19,4	27,4	25,8	15,6	7,3	13,7	23	31,6	30,2	35,2
24	11,8	12,6	14,8	15,5	19,3	22,8	8,9	12,8	17,8	24,3	30	28
25	6,3	13,4	20,2	31	41,4	25,8	3,6	9,3	23,8	41	60,2	48,8
26	5	12,4	18	35,8	32,4	13,4	7,1	8	13,8	15,9	27	28,8
27	5	11,9	21,6	15,4	10,3	9,2	8	14,6	18,6	17,3	16,2	13,9

Continua

Continuação da Tabela A 9

Caso	PrInTTDM0	PrInTTDM30	PrInTTDM60	PrInTTDM90	PrInTTDM120	PrInTTDM180	PrInOGTT0	PrInOGTT30	PrInOGTT60	PrInOGTT90	PrInOGTT120	PrInOGTT180
	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L	pmol/L
28	22,1	31,2	86,2	70,4	95,4	35,7	17,5	30	61	72	96,4	64
29	8,9	45,6	48	58	34,2	18,9	3,5	46,3	31,7	33	41,3	34,9
31	17,2	34	52,8	82	102,8	56,8	14,9	37,4	51	64	82,8	81,2
32	2	3,9	11,4	18,9	24,4	25,3						
33	4,6	21,5	37,8	50,8	45,6	18,9	3,4	22,7	40	56,4	60,2	21,7
34	5,3	12	27,6	18,8	17	11,4	4,4	21,1	38,6	52,2	49	18,8
35	2	8,5	12,5	9,5	2,8	2	2,9	6,2	7,7	8,8	9,1	17,5
36	2	8,5	18,1	14,8	11,9	5,5	5,9	14,2	25,1	21	21,9	17,2
37	3,8	18,5	31	24,8	15,1	8	2	5,3	18,8	20,6	22,7	20,9
39	32,8	32,1	50,6	62	73,1	44,5	36,2	33,6	36,8	39,3	51,3	44,2
40	5,9	12,1	22,5	47	43,7	26,9						
41	11,1	22,2	34,5	15,9	26,3	30,1	8,8	19,9	36,7	47,8	44,4	16,2
42	11,2	34,4	27,6	34,8	25,2	20,3	10	54,4	69,2	75,8	85	54,6
43	11,8	16	31	29	26,2	17	6	13	19,6	26,4	21,9	25,9
44	14,4	56,8	75,6	35	25,8	17,8	15,4	31,8	48,8	74,8	78,4	87,6
45	7,6	18,9	49,6	50,8	33,1	16,2	2,3	9,9	16,9	26,4	47,2	27,4
46	14,7	27,2	50,6	28,4	45,2	19,5						
47	8,6	17,1	22,4	25,7	23,4	20,8	6,3	6,6	10,5	11,8	22,4	25
48	8,1	30	54	64	48,8	24,8	6,1	19,6	34,2	41,2	55,2	54,8
49	7,1	15	27,8	23,8	15,3	10,1	4,3	11,2	20,8	43,2	45,4	14,2
52	8,8	19,4	41,6	51,2	37,2	26,8	9,4	15,2	33,2	55,6	61,4	20,6
53	13,4	14,1	17,1	20,7	26,7	27,2						
57	9,7	49,6	58,2	31,9	24,7	15,6	4,4	32,2	36	54,8	66,1	22,7
58	7,5	15,1	15,6	18,5	26,6		11,3	20,9	27,9	43,2	31,6	28,5
59	5,5	43,6	56,2	48,4	22,2	11,5	9,3	20,6	29,2	56,4	61,6	31,6
61	1	5	7,3	11,5	5,2	2,2	2,7	2	8,8	21	26,1	9,6

**TABELA A 10 - Respostas de Glucagon Obtidas Durante o OGTT e o TTDM**

Caso	GlugTTDM0	GlugTTDM30	GlugTTDM60	GlugTTDM90	GlugTTDM120	GlugTTDM180	GlugOGTT0	GlugOGTT30	GlugOGTT60	GlugOGTT90	GlugOGTT120	GlugOGTT180
	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
1	52,9	50,3	58,7	50,1	51,4	52,3	59,4	77,8	79,9	75,1	59,6	69,4
2	37,1	46,7	67,9	52,1	59,1	61,5	21,9	41,3	37,6	32,3	30	38,5
3	58,3	58,8	56,9	54,1	62,1	86,3	43,8	55	51,3	46,8	41,9	40,8
4	57,4	51,2	48,3	57,9	49,5	59,7	49,9	45,3	42,9	35,9	46,2	51,8
5	55,7	56,8	48,9	46,4	37,4	47,3	41,3	44,9	44,8	45,9	43	42,6
6	66,9	66,7	59,4	78,6	72,4	68,1	38,1	44,2	37,3	44,6	42,9	48,7
7	68	60,4	55,2	57,5	70,4	90,9	61,1	76	67	59,1	63,6	56,5
8	64,7	65	60,9	63,1	65,6	74,4	67	63,8	51,8	54,3	57,5	63,1
9	55,5	61,1	63,6	61,7	63,3	74,2	67,7	56,5	60,5	51,6	58,2	69,4
10	52,9	63,9	52,6	41,9	35,7	51,4	56,9	50,1	48,3	44,1	41,5	46,4
11	57	53,3	57,3	79,2	81,3	63	54,8	49,7	47,5	58,3	49,5	58,8
12	78	73,9	69,6	66,8	80,5	94,4	70,3	73,9	74,9	72,2	67,4	78,6
13	53,9	56,8	53,6	56,7	48,8	72	37,7	65,6	53,3	51,5	51,2	46,4
14	42,8	59,2	45,7	39,9	38,4	43,5						
15	69,2	70,9	76,4	66,1	66,9	74,6	51,7	55,7	66,4	58,1	53,6	51,5
16	65,1	67,1	57,7	57,7	66,6	85	67,7	65,6	63,9	64,8	66,5	62,1
17	92,4	91,2	88,4	87,9	101,8	84,7	91,5	101,5	94,5	98,2	95,6	90,9
18	64,9	58,5	53,2	61,2	69,6		47,1	35,5	41,1	36,7	42,2	...
19	68,7	67,6	73,9	69,7	57,8	83,3	77,5	46,5	57,3	54,8	44,9	42,1
20	49,7	45,9	33,5	50,6	46,3	40,4	56,1	42,7	45,5	47,1	40,8	40,9
22	55,2	66,3	69,3	57,2	52,9	64,7	63,2	48,3	46,2	48,8	47,6	...
23	29,3	46,8	36,1	41,2	39,6	50,7	38,2	48,5	45,4	34,6	34,8	35,6
24	80,6	78	80,3	71,3	99,8	99,3	73,3	74,8	77,3	51,8	55,5	55,6
25	97,5	106,6	98,5	97,6	108,3	119,1	109,9	101,3	110,1	103,6	109,9	115,8
26	42,6	48,2	49,1	48,3	37,6	68,8	41	52,9	44,1	50,1	40,1	40,2
27	56,7	52,1	47,9	54,4	64,1	80,8	54,7	47,5	46,6	46,2	39,7	49,5
28	94,6	102,4	89,6	93,9	98,5	181,9	94,9	97,3	99,2	76,1	81,1	79,4

Continua

Continuação da Tabela A 10

Caso	GlugTTDM0	GlugTTDM30	GlugTTDM60	GlugTTDM90	GlugTTDM120	GlugTTDM180	GlugOGTT0	GlugOGTT30	GlugOGTT60	GlugOGTT90	GlugOGTT120	GlugOGTT180
	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL	ng/mL
29	54,2	54	67,5	64,6	74,7	54,2	45,8	57,4	46,6	43,6	50	43
31	62	71,2	57,3	58,4	57,4	67,2	61,3	62,4	56,3	47,2	50	57,9
32	56	73,6	82,2	78,5	72	74,3						
33	94,6	95,6	86,4	96,6	105,7	113,6	101,7	80,7	64,8	64,4	59	87
34	80,2	108,3	92,6	99,6	131,5	114,2	88,3	66,3	67,3	65,6	67,3	74,6
35	61,5	73,2	67	65,8	87,7	79,1	64,1	76,5	72,7	71,3	65,6	64,4
36	60,7	69,6	50,6	76,1	80,5	89,6	81,3	67	81,7	57	54,8	59,3
37	60,2	73,1	61,5	58,7	74,9	69,8	51,3	62,4	57,6	53,6	54,5	45
39	63	69,5	62,3	56,6	67,3	78	72,1	83,9	83,8	71,6	77,2	79,2
40	54	58	55,4	85	63,3	98,3						
41	71,1	62,1	56,3	70,8	90,7	97,2	77,3	82,7	78,4	85,9	91,4	122,9
42	96,9	134,9	99,4	94,8	87,6	99,9	66,4	68,9	56,7	40,4	45,4	54,9
43	77,3	75,4	81	82,5	80,8	88,5	79	74,7	79,5	69,3	68,8	61,1
44	46,2	59,1	49,5	60,1	60,7	61,1	59,7	43,5	43,7	45,5	39,7	38,7
45	92,2	107,6	99,4	111,1	100,4	105,5	92,7	99,4	92,7	88,7	97,9	89,2
46	61,5	79,7	81,9	79,5	72,3	121,1						
47	42,1	54,3	47,3	49,8	47,4	44,3	45,5	60,3	64,5	51,4	49,2	42,6
48	53,5	72,5	60,9	55,3	50,3	74,6	49,2	45,5	34,8	30,3	31,3	32,9
49	60,9	62,4	61	56,6	68,6	73,4	59,2	53,9	41,7	39,6	43,3	47,1
52	84	134,8	112,7	86	113,4	106,7	86,7	67,4	50,1	50,3	43,3	97,8
53	59,8	61,8	66,9	62	62,2	59,1						
57	66,2	71,9	68,9	89,6	88,2	81,7	85	65,4	61,5	75,2	75,5	85,9
58	53,1	49,2	43,6	52,7	57,8		64,4	56,6	49,4	50,2	46,3	52
59	43,7	64,5	48,6	59,8	48,5	43,3	60	58,3	58,5	55,8	63,8	65,3
61	51	56,5	57	50	50,4	44,1	42	56,7	55,2	71,1	61,3	49,2

## **10 REFERÊNCIAS**

---

- 1 The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1993;329:1308-13.
- 2 Garagorri JM, Rodríguez G, Ros L, Sánchez A. Early detection of impaired glucose tolerance in patients with cystic fibrosis and predisposition factors. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001;14:53-60.
- 3 Ribeiro JC, Ribeiro MAGO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista. *J Pediatr (Rio J).* 2002;78(Supl.2): S171-S186.
- 4 Raskin S, Phillips JA 3rd, Krishnamani MR, Vnencak-Jones C, Parker RA, Rozov T, et al. DNA analysis of cystic fibrosis in Brazil by direct PCR amplification from Guthrie cards. *Am J Med Gen.* 1993;46:665-9.
- 5 Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease, volume III.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 5121-5187.



- 6 Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245:1073-1080.
- 7 Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczar Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science*. 1989; 245:1066-1073.
- 8 Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989;245: 1059-1065.
- 9 Martins CSB, Ribeiro AF, Costa FF. Frequency of the cystic fibrosis DF508 mutation In a population from São Paulo State, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 1993;26:1037-40.
- 10 Schwiebert EM, Benos DJ, Egan ME, Stutts MJ, Guggino WB. CFTR is a conductive regulator as well as a chloride channel. *Physiol Rev*. 1999;78(1):S145-S166.
- 11 Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Research*. 2001;11:1156-1166

- 12 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual data base report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 1997.
- 13 Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Bärmeier H, von der Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:351-355.
- 14 O'Toole P, Lombard M. Pancreatic disease and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Textbook of Diabetes*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 24.1-12.
- 15 Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol.* 1994; 41:217-223.
- 16 Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics.* 1998;101:433-7.
- 17 Handi I, Payne SJ, Barton DE, McMahon R, Green M, Shneerson JM, Hales CN. Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes mellitus. *Clin Genet.* 1993;43:186-9.
- 18 Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson P. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1991;118:715-723.

- 19 Hardin DS, Moran A. Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol & Metab Clin N Am*. 1999;28:787-801.
- 20 Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliot GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu S-C, Klein DJ. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1988;112:373-377.
- 21 Lannig S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schioz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr [Scand]*. 1994;83:72-77.
- 22 Moran A. Endocrine complications of cystic fibrosis. *Adolescent Medicine*. State of the art reviews 2002;13(1):145-159.
- 23 Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cystic Fib*. 2004;3(4):209-222.
- 24 Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1984;15(3):278-284.
- 25 Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1267-72.

- 26 Lohr M, Goertchem P, Nizze H, et al. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Arch.* 1989;414: 179-185.
- 27 Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;133:10-17.
- 28 Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Seilheimer DK: Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1997;6:948-956.
- 29 Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr [Scand]* 1994;83:849-853.
- 30 Austin A, Kalhan SC, Orenstein D, Nixon P, Arslanian S. Roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the pathogenesis of glucose intolerance in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79: 80-5.
- 31 Cucinotta D, Conti Nibali S, Arrigo T et al. Beta cell function, peripheral sensitivity to insulin and islet cell autoimmunity in cystic fibrosis patients with normal glucose tolerance. *Horm Res.* 1990;34: 33-38.
- 32 DeSchepper J, Hachimi-Idrissi S, Smitz J et al. First-phase insulin release in adult cystic fibrosis patients: correlation with clinical and biological parameters. *Horm Res.* 1992; 38: 260-263.

- 33 Lippe BM, Sperling MA, Dooley RR. Pancreatic alpha and beta cell function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1977;90:751-755.
- 34 Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagons in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol*. 1993;128: 207-214.
- 35 Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis: a five year prospective study. *BMJ*. 1995;311:655-9.
- 36 Moran A. Cystic Fibrosis-related diabetes: an approach to diagnosis and management. *Pediatr Diabetes*. 2000;1:41-48.
- 37 Hardin DS, Cohen R, Clark J, Kriz D, Spears S. Medical & Nutritional Management of CFRD. Sixteenth Annual North American CF Conference of Cystic Fibrosis Foundation, New Orleans, October 3, 2002.
- 38 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;162:891-995.
- 39 Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, Navarro J, Strandvik B, Mckenzie SG. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): Comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31:1-12.

- 
- 40 Langg S, Thorsteinsson B, Nerup J, et al. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1992;151:684-68.
- 41 Dobson L, Hattersley AT, Tittley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child*. 2002;87(5):430-431.
- 42 American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 1999. *Diabetes Care*. 1999;22 (Suppl 1): S7.
- 43 Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve [beta]-cell function: report of an ADA Workshop, 21-22 October 2001. *Diabetes*. 2004; 53(1): 250-264.
- 44 The DCCT Research Group: Effects of age, duration and treatment of insulin-dependent diabetes mellitus on residual beta-cell function: observations during eligibility testing for the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Clin Endocrinol Metab* .1987; 65: 30-36.
- 45 The DCCT Research Group: Effect of intensive therapy on residual [beta]-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med*. 1998; 128:517-523.

- 
- 46 Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132:589-595.
- 47 Adde FV. Perfil Nutricional de Pacientes com Fibrose Cística: Papel do Aconselhamento Nutricional em Ambulatório [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.
- 48 Silva Filho LVRF. Avaliação da colonização bacteriana do trato respiratório de pacientes portadores de fibrose cística através da técnica de multiplex PCR [Tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2002.
- 49 Oliveira WP. Padronização e validação de uma reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção da deleção delta F508 em pacientes com diagnóstico de fibrose cística acompanhados na unidade de pneumologia do Instituto da Criança [Dissertação Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.
- 50 Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvements to the 1977 national Centers for Health Statistics Version. *Pediatrics*. 2002;109:45-60. Disponível em: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.

- 
- 51 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44:291-303.
- 52 Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.
- 53 American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Positional Statement). *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl.1):S5-S10.
- 54 Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunder Company; 1995.
- 55 Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J Pediatr*. 2003;142(2):97-99.
- 56 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):2141-2144.
- 57 Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005;146:681-7.
- 58 Cucinotta D, De Luca E, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A, Magazzu G, Raimondo G, Arrigo T. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr*. 1999;88(4):389-93.



- 
- 59 Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, Harms HK, von der Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1995;127:441-3.
- 60 Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui LC, Pencharz P, Durie P, Sweezey N. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(2):128-132.
- 61 Borowitz D. Intervention for patients with inadequate nutritional status. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 22(Suppl):110-111.
- 62 Schibli S, Durie PR, Tullis ED. Proper usage of pancreatic enzymes. *Curr Opin Pulm Med*. 2002;542:542-546.
- 63 John HA, Mulberg AE. Cystic fibrosis-related gastrointestinal and liver disease. In: Altschuler SM, Liacouras CA editores. *Clinical pediatric gastroenterology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p.169-175.
- 64 Scott-Jupp R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1991;66:698-701.
- 65 Balistreri WF. Liver disease in infancy and childhood. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, editores. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. v.2. p. 1379-1383.

- 
- 66 Colombo C, Crosignani A, Assaisso M, Battezzati PM, Podda M, Giunta A. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis-associated liver disease: a dose response study. *Hepatology*. 1992;16(4):924-30.
- 67 Orenstein DM, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Pediatr*. 2002;140(2):156-164.
- 68 Cheng K, Ashby D, Smyth R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. The Cochrane Library, Copyright 2005, The Cochrane Collaboration 2005. v.3. (no page).
- 69 Cavallo-Perin P, Cassader M, Bazzo C. Mechanisms of insulin resistance in human liver cirrhosis: evidence of a combined receptor and pos-receptor defect. *J Clin Invest*. 1985;75:1659-1665.
- 70 Petrides AS, Riedley CA, DeFronzo RA. Insulin resistance in noncirrhotic idiopathic portal hypertension. *Gastroenterology*. 1991;100:245-251.
- 71 Marks JB, Skyler JS. The liver and the endocrine system. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. v.2.p.478-481.
- 72 Slesinski MJ, Gloninger MF, Costantino JP, Orenstein DM. Lipid levels in adults with cystic fibrosis. *J Am Diet Assoc*. 1994;94:402-408.

- 
- 73 Figuero V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentration in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:1005-1011.
- 74 Unger RH, Foster DW. Diabetes mellitus. In: Wilson JD & Foster DW eds. *Williams textbook of endocrinology.* Philadelphia: W.B.Saunders; 1992. p.1255-1256.
- 75 The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-3167.
- 76 National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979;28:1039-1057.
- 77 Bennett PH, Rushforth NB, Miller M. Epidemiologic studies of diabetes in the Pima Indians. *Recent Prog Horm Res.* 1976;32:333-376.
- 78 Pettitt DG, Knowler WC, Lisse JR, et al. Development of retinopathy and proteinuria in relation to plasma-glucose concentrations in Pima Indians. *Lancet.* 1980;2:1050-1052.
- 79 DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group: will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ.* 1998;317:371-375.

- 
- 80 Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS: Comparison of diabetes diagnostic categories in U.S. population according to 1997 American diabetes association and 1980-1985 World Health organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 1997;20:1859-1862.
- 81 Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, O'Connor GT, Gottlieb DJ. Association between glycemic state and lung function: Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(6):911-6.
- 82 Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G. Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1406-12.
- 83 Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidemia in hamsters. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1850-8.
- 84 Popov D, Simionescu M. Structural and transport property alterations of the lung capillary endothelium in diabetes. *Ital J Anat Embryol*. 2001;106(2 Suppl.1):405-12.
- 85 Wilson DC, Stewart C, Hanna A. Cystic fibrosis related diabetes in adults: clinical implications. *Pulmonology*. 1996;13:323 [Suppl].

- 
- 86 Ko GT, Chan JC, Woo J, Lau E, Yeung VT, Chow CC, Cockram C: The reproducibility and usefulness of the oral glucose tolerance test in screening for diabetes and other cardiovascular risk factors. *Ann Clin Biochem.* 1998;35:62-67.
- 87 Burke JP, Haffner SM, Gaskill SP, Williams KL, Stern MP: Reversion from type 2 diabetes to nondiabetes status: influence of the 1997 American Diabetes association criteria. *Diabetes Care.* 1998;21:1266-1270.
- 88 Eschwege E, Charles MA, Simon D, Thibault N, Balkau B: Reproducibility of the diagnosis of diabetes over 30-month follow-up: The Paris Prospective Study. *Diabetes Care.* 2001;21:1941-1944.
- 89 Sinha R, Fish G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346(11):802-810.
- 90 Weiss R, Taksall SE, Tamborlane WV, Burger TS, Savoye M, Caprio S. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care.* 2005;28(4):902-908.
- 91 Moran A. When should hyperglycemia be treated in cystic fibrosis? *J Pediatr.* 2000;136(5):706-707.

- 
- 92 Ahmed M, Gannon MC, Nuttall FQ. Postprandial plasma glucose, insulin, glucagons and triglyceride responses to a standard diet in normal subjects. *Diabetologia*. 1976;12:61.
- 93 Lefèbvre PJ, Luyckx AS. The breakfast tolerance test: a return to physiology. *Diabète Métab*. 1976;2:15.
- 94 Zaccaria M, De Palo E, Zago E, Sicolo N, Erle G, Federspil G. Metabolic and endocrine responses to a standard mixed meal: a physiologic study. *Acta Diabet*. 1979; 16:45-53.
- 95 Umpaichira V, Bastian W, Taha D, Banerji MA, AvRuskin TW, Castells S. C-peptide and glucagon profiles in minority children with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1605-1609.
- 96 Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care*. 1990;13:610-630.
- 97 DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. the triunvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-687.
- 98 Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 1992;326:22-29.

- 
- 99 Shah P, Basu A, Basu R, Rizza R. Impact of lack of suppression of Bglucagons on glucose tolerance in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1999;277:E283-E290.
- 100 Caumo A, Luzi L. First-phase insulin secretion: does it exist in real life? Considerations on shape and function. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287:E371-385.
- 101 Fritsche A, Madaus A, Stefan N, Tschritter O, Maerker E, Teigeler A, Haring H, Stumvoll M. Relationships among age, proinsulin conversion, and beta-cell function in nondiabetic humans. *Diabetes.* 2002;51:S234-S239.
- 102 Langg S Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatrics Respiratory Review.* 2001;2:253-259.
- 103 Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(5):E1022-8.
- 104 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;152:241-247.

- 105 Perfetti R. The role of GLP-1 in the regulation of islet cell mass. *Medscape Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2004;6(2). Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/489940>.
- 106 Cavaghan MK. The beta cell and first-phase insulin secretion. *Medscape Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2004;6(2). Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/483307>.