

Traitement du diabète associé à la fibrose kystique et de ses répercussions nutritionnelles

Valérie Boudreau, Dt.P. et Catherine Lehoux Dubois, Dt.P.

Volume 16, numéro 1, printemps 2018

Adapter notre pratique pour la prise en charge nutritionnelle du diabète

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/1048942ar>

DOI : <https://doi.org/10.7202/1048942ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

Ordre professionnel des diététistes du Québec

ISSN

2561-620X (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Boudreau, V. & Lehoux Dubois, C. (2018). Traitement du diabète associé à la fibrose kystique et de ses répercussions nutritionnelles. *Nutrition Science en évolution*, 16(1), 17–21. <https://doi.org/10.7202/1048942ar>



TRAITEMENT DU DIABÈTE ASSOCIÉ À LA FIBROSE KYSTIQUE ET DE SES RÉPERCUSSIONS NUTRITIONNELLES

Valérie Boudreau, Dt.P., candidate au doctorat en nutrition, Université de Montréal

Catherine Lehoux Dubois, Dt.P., candidate à la maîtrise en nutrition, Université de Montréal

INTRODUCTION

La fibrose kystique (FK) est la maladie génétique mortelle la plus commune chez les enfants et les jeunes adultes caucasiens, affectant une personne sur 3600 au Canada^[1]. Elle est causée par une mutation du gène codant pour la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR); cette mutation cause un dysfonctionnement de la protéine du même nom responsable du transport du chlore et du sodium^[2]. La FK étant une maladie multisystémique, plusieurs organes sont affectés, notamment ceux du système respiratoire et du système digestif^[2]. La perturbation de la protéine

CFTR engendre la production d'un mucus épais et visqueux recouvrant les cellules épithéliales à fonction exocrine, dont celles des poumons^[3]. Cela cause une insuffisance respiratoire chronique, rendant ainsi la personne plus vulnérable aux infections respiratoires^[3]. D'ailleurs, la principale cause de mortalité de la FK est liée aux complications pulmonaires^[2].

L'accumulation de mucus visqueux dans les canaux intrapancréatiques nuit grandement au système digestif. Outre l'obstruction des canaux pancréatiques, on observe une fibrose progressive et une infiltration lipidique du tissu pancréatique. Cette

obstruction des canaux empêche le transport adéquat des enzymes pancréatiques dans l'intestin^[3]. La mutation de la protéine CFTR entraîne également un déséquilibre de la sécrétion de bicarbonates favorisant un pH plus acide et une activation prématurée des enzymes digestives dans les canaux pancréatiques. Cela a pour conséquence d'accélérer la destruction du pancréas, altérant ainsi sa fonction exocrine dans un premier temps, puis endocrine au fil des années^[4]. Environ 90 % des individus ayant la FK ont une insuffisance pancréatique exocrine et doivent consommer des suppléments enzymatiques afin de digérer adéqua-

18 tement la nourriture^[2]. De plus, la FK est associée à un état de malnutrition secondaire à des besoins nutritionnels augmentés et à une perte énergétique causée par une digestion altérée et une malabsorption des nutriments^[3].

Grâce à l'optimisation des traitements médicaux et nutritionnels, l'âge médian de survie a grandement augmenté, passant de 30 ans en 1995 à 52 ans en 2015^[5]. À la suite de ce vieillissement important de la population atteinte de FK, de nouvelles comorbidités ont émergé, dont la plus commune est le diabète associé à la fibrose kystique (DAFK)^[6]. **Le DAFK, distinct des diabètes de type 1 et 2, est la complication extrapulmonaire la plus commune.** Contrairement au diabète de type 1, l'auto-immunité n'est pas impliquée dans le DAFK et la perte de sécrétion d'insuline n'est pas totale^[7]. Il se distingue également du diabète de type 2, puisque la résistance à l'insuline n'est pas la cause première, bien que certaines études montrent des variations de la résistance à l'insuline liées à la FK. Outre le fait que le DAFK représente une contrainte additionnelle à considérer dans le traitement du patient, il est associé à une morbidité et une mortalité plus élevée^[8]. Voici les objectifs d'apprentissage de cette revue de la littérature :

- > Comprendre les causes du DAFK et son impact clinique, notamment sur le statut nutritionnel et sur la fonction pulmonaire ;
- > Mettre en lumière la prévalence élevée du DAFK et le fardeau médical et nutritionnel qu'il représente ;
- > Explorer les méthodes de traitement nutritionnel et pharmacologique actuellement recommandées et à l'étude.

QU'EST-CE QUE LE DAFK ?

Le DAFK est principalement causé par une diminution de la sécrétion d'insuline causant une hyperglycémie

de plus en plus marquée avec le temps. La fibrose du tissu pancréatique engendre la destruction progressive des îlots de Langerhans et mène ainsi au développement du DAFK^[7]. La présence d'une résistance à l'insuline fait encore l'objet d'un débat^[7], mais il y a de plus en plus de données probantes qui suggèrent le rôle de la résistance à l'insuline, possiblement secondaire à l'état inflammatoire chronique, dans ce type de diabète^[9]. Les hyperglycémies postprandiales représentent le principal problème du DAFK, la glycémie à jeun étant souvent normale^[2,10]. Des hyperglycémies postprandiales peuvent aussi être observées lors de la lecture en continu de la glycémie chez des gens ayant la FK, même s'ils présentent une tolérance au glucose normale selon les résultats du test de dépistage^[10].

Le DAFK est diagnostiqué principalement chez les adultes, mais des enfants peuvent aussi en être atteints. Quant au prédiabète, il s'agit d'une condition présente chez plusieurs enfants et jeunes adultes. Près de 15 % des enfants et 50 % des adultes sont atteints du DAFK, alors que 40 % des enfants de 6 à 10 ans ont une tolérance jugée anormale au glucose (glycémie élevée à une occasion lors d'un test standard, mais dont le résultat global est considéré normal)^[2,11]. Ces glycémies aléatoires élevées augmentent le risque de développer ultérieurement le DAFK et seraient associées à un déclin clinique^[12].

DÉPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU DAFK

Il est important de diagnostiquer et de prendre en charge rapidement une personne atteinte de DAFK puisque ce dernier est associé à un déclin de la fonction pulmonaire et à une perte de poids pouvant se manifester jusqu'à 24 mois précédant le diagnostic^[2,12,13]. L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) est le test standard diagnostique du DAFK^[13]. Ce test prévoit la consommation d'un liquide sucré en

moins de 5 minutes (1,75 g de glucose par kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 75 g de glucose). La glycémie est mesurée minimalement au début du test à jeun et deux heures plus tard. Plusieurs centres ont ajouté des mesures toutes les 30 minutes en raison de l'intérêt scientifique et clinique grandissant des glycémies intermédiaires en FK^[14]. Les autres tests diagnostiques classiques du diabète (comme l'hémoglobine glyquée [HbA1c] et la glycémie à jeun) ne sont pas recommandés en présence de FK puisqu'ils ne sont pas assez sensibles^[2]. En effet, la glycémie à jeun est souvent normale, les excursions glycémiques pouvant se normaliser rapidement et le renouvellement de l'hémoglobine étant plus rapide, la valeur d'HbA1c est souvent comprise dans les normes. L'administration annuelle d'un test d'HGPO chez tous les individus atteints de FK dès l'âge de 10 ans est recommandée par les organismes suivants : la Société européenne de la FK (ECFF, *European Cystic Fibrosis Foundation*), la Société européenne de la nutrition clinique et métabolique (ESPEN, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*), la Société européenne de la gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN, *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*) et l'Association américaine du diabète (ADA, *American Diabetes Association*)^[3,13].

TRAITEMENT

Les objectifs du traitement du DAFK sont d'arrêter le catabolisme protéique, de maintenir un poids normal et de diminuer le risque de complications aiguës et à long terme du diabète^[15].

Traitement nutritionnel de la FK en général

La nutrition joue un rôle primordial dans le traitement de la FK puisqu'un mauvais état nutritionnel est associé à un retard de croissance et de développement chez les enfants, à une ré-

duction de la fonction pulmonaire, à une augmentation de la mortalité et à une diminution de la tolérance à l'exercice^[3,16-18]. La mise en place précoce d'une thérapie nutritionnelle intensive a permis l'augmentation rapide de l'espérance de vie au Canada au cours des 30 dernières années.

Une diète riche en énergie et en lipides combinée à une supplémentation en enzymes pancréatiques et en vitamines liposolubles (A, D, E et K) est actuellement recommandée pour les patients atteints de FK^[3]. En effet, leurs besoins caloriques sont plus élevés ; pour l'atteinte d'un indice de masse corporelle adéquat (23 kg/m² pour les hommes, 22 kg/m² pour les femmes et \geq 50^e percentile pour les jeunes de 2 à 18 ans) et le maintien d'un statut nutritionnel optimal, il faut considérer l'objectif de gain pondéral et les besoins liés à la croissance et individualiser les recommandations d'apport calorique^[13]. Les recommandations européennes suggèrent un apport calorique entre 120 à 150 % des besoins de la population générale^[3,15] tandis que les recommandations américaines les estiment plutôt entre 110 à 200 %^[3,18]. Il est nécessaire de personnaliser les recommandations nutritionnelles puisque les besoins caloriques varient grandement entre les individus selon le degré de malabsorption, la fonction pulmonaire, le niveau d'inflammation et la présence d'une exacerbation pulmonaire^[18].

Pour ce qui est des macronutriments, les recommandations concordent pour répartir l'apport en macronutriments ainsi : 20 % des calories totales devraient provenir des protéines, 35 à 40 % des lipides et 40 à 45 % des glucides^[3,15]. On considère que les besoins protéiques des personnes atteintes de FK sont accrus ; soit 20 % ou plus des calories totales doivent provenir des protéines pour pallier leur dégradation, comme c'est le cas dans toute autre maladie inflammatoire chronique^[3,15,19]. De plus, plusieurs personnes atteintes de FK ont

un besoin accru de sodium en raison d'une perte excessive par la sueur ou l'exercice^[3,13]. Ce phénomène est particulièrement important chez les nourrissons, puisqu'il peut engendrer des retards de croissance.

Il est recommandé d'évaluer l'état nutritionnel régulièrement et à tout stade de la vie d'une personne atteinte de FK, car son état risque de se détériorer peu importe la sévérité de la maladie^[3]. Pour une croissance des très jeunes enfants (0 à 2 ans) optimale, il est souhaitable d'atteindre le 50^e percentile pour le ratio poids-taille. Chez les enfants de 2 à 18 ans, l'IMC doit atteindre le 50^e percentile pour un état nutritionnel adéquat^[3]. Toutefois, il est essentiel de considérer la croissance staturale (taille) puisqu'un IMC normal peut masquer une stagnation staturale dont la présence fait aussi partie de l'évaluation du statut nutritionnel^[3]. Chez les adultes, on recommande l'atteinte d'un indice de masse corporelle (IMC) de 23 kg/m² pour les hommes et de 22 kg/m² pour les femmes^[20]. Toutefois, l'augmentation récente de cas de surpoids en FK remet en question le bien-fondé de la seule utilisation de l'IMC pour définir l'état nutritionnel. Ainsi, la ECFE, la ESPEN et la ESPGHAN ont recommandé conjointement l'évaluation de nouveaux critères pour évaluer l'état nutritionnel en fonction de la masse maigre^[3]. Au Canada, 79 % des enfants atteints de FK de 2 à 18 ans ont un état nutritionnel adéquat et 10 % sont considérés en surpoids^[5]. Pour ce qui est des adultes canadiens atteints de FK, 60 % ont un état nutritionnel adéquat, 22 % ont une insuffisance pondérale et 5 % sont obèses^[5].

Traitement nutritionnel du DAFK

Le traitement nutritionnel du DAFK est un élément important du contrôle glycémique, d'autant plus que la perte de poids, associée au prédiabète et au DAFK, est possiblement liée à la perte de l'effet anabolique de l'insuline.

Comme expliqué précédemment, **les besoins caloriques sont plus élevés chez les personnes atteintes de FK et la restriction calorique n'est pas préconisée même lorsque le DAFK a été diagnostiqué^[12,13,15].** Une étude auprès de 36 patients montréalais atteints de FK, publiée en 2016, a démontré que la glycémie n'était pas influencée par l'apport calorique ni par la proportion glucidique, protéique ou lipidique de l'énergie totale consommée^[21]. L'ADA, la Fondation de la FK et la Société endocrinienne pédiatrique recommandent des apports caloriques accrus correspondant aux besoins caloriques de la population générale du même âge multipliés par 1,2 à 1,5^[13]. Des approches nutritionnelles peuvent toutefois aider au contrôle glycémique sans restreindre l'apport énergétique.

Premièrement, **il est recommandé de réduire la consommation de sucres simples et d'en répartir la consommation dans la journée^[15].** L'utilisation d'édulcorants artificiels n'est pas recommandée puisqu'ils ne permettent pas d'atteindre les besoins caloriques importants associés à la FK^[13]. La répartition des macronutriments est inchangée après le diagnostic du DAFK^[3]. Le calcul des glucides et l'utilisation du ratio insuline-glucides sont recommandés au patient qui reçoit de l'insuline pour qu'il ajuste sa dose au contenu glucidique du repas, une approche offrant plus de latitude^[3,13,15]. L'utilisation de fibres au moment des repas n'est pas encore recommandée faute de données probantes. Si le patient désire en consommer davantage et observe une amélioration de son contrôle glycémique, il faut toutefois veiller à ce que l'inconfort digestif associé à la FK ne soit pas aggravé par la consommation accrue de fibres. L'exercice aérobique est aussi recommandé pour mieux contrôler les glycémies^[3]. La pratique de l'activité physique augmenterait la sensibilité à l'insuline en plus de favoriser le maintien d'une bonne fonction pulmonaire.

20 Insulinothérapie

L'insulinothérapie est le seul traitement médical actuellement recommandé pour le DAFK^[2, 3, 15]. Elle a fait ses preuves auprès des patients en stabilisant leur fonction pulmonaire et en améliorant leur état nutritionnel par l'augmentation du poids corporel^[22, 23]. Ainsi, la détérioration clinique observée peu avant le diagnostic du diabète peut être résolue avec l'administration de l'insuline. Puisque l'insuline est une hormone anabolique, elle augmenterait la protéosynthèse, favorisant ainsi le maintien du poids, voire son augmentation^[2]. Avec la FK, la malnutrition et la fonction pulmonaire sont interreliées : une amélioration de l'état nutritionnel peut ainsi prévenir le déclin de la fonction pulmonaire^[23]. Un bon état nutritionnel implique une masse musculaire apte à maintenir la fonction de certains muscles, comme le diaphragme, un muscle impliqué dans la respiration^[23]. De plus, les personnes atteintes de FK ont des besoins ventilatoires plus importants que la population générale se traduisant par une dépense énergétique plus élevée. Aussi, l'insuline peut diminuer cette dépense énergétique en facilitant l'utilisation du glucose par les muscles respiratoires. Finalement, en supprimant la protéolyse, initialement très présente dans la FK, l'insuline permettrait de conserver une plus grande masse musculaire respiratoire, favorisant ainsi le maintien de la fonction pulmonaire^[23]. L'effet anabolique de l'insuline sur la masse musculaire et son incidence sur la fonction pulmonaire ont aussi été observés au sein d'une population de patients prédiabétiques, mais il reste tout de même controversé puisque les lignes directrices internationales n'ont pas statué sur le sujet à ce jour^[2].

Auparavant, l'insuline n'était prescrite que pour les patients souffrant d'hyperglycémies à jeun. De nos jours, les patients atteints de DAFK ayant des glycémies à jeun normales sont traités avec des bolus d'insuline^[2]. Des injections multiples quotidiennes

ou une infusion continue sous-cutanée par une pompe à insuline sont les deux options de traitement^[15]. La surveillance glycémique par des glycémies capillaires 3 à 5 fois par jour ou au moyen d'un lecteur de glycémie en continu est recommandée pour optimiser l'insulinothérapie^[15]. La pompe à insuline est également une avenue thérapeutique pratique pour plusieurs patients puisque la charge thérapeutique est déjà assez importante^[2].

Les agents hypoglycémiques oraux ne sont pas recommandés actuellement en FK puisqu'ils sont peu efficaces dans ce type de diabète et qu'ils peuvent engendrer des effets secondaires gastro-intestinaux non négligeables^[2, 15]. Plusieurs études sont néanmoins en cours à ce sujet.

Supplémentation en enzymes pancréatiques

La maldigestion des lipides contribue à l'hyperglycémie postprandiale. En effet, la digestion normale des lipides ralentit la vidange gastrique, ce qui permet une absorption des glucides plus graduelle^[2, 10]. Avec la FK, on observe une vidange gastrique accélérée et une hyperglycémie postprandiale chez les patients intolérants au glucose (prédiabète et DAFK) et même chez certains patients normotolérants au glucose^[10, 24]. Outre la meilleure digestion des lipides, la supplémentation en enzymes pancréatiques (lipases) permet un ralentissement de la vidange gastrique et une diminution de la glycémie consécutive à une absorption progressive des glucides. Cette diminution de la glycémie ne permet toutefois pas de la normaliser^[10]. Il a aussi été démontré dans une étude d'intervention que la supplémentation en enzymes peut augmenter la sécrétion des deux principales incrétines (hormones gastro-intestinales) que sont le GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et le GIP (*glucose dependent insulinotropic polypeptide*), mais peu de données existent à ce sujet^[10].

Pour potentialiser la supplémentation enzymatique, il convient de prescrire la dose adéquate pour chaque patient (qui réduit les inconforts digestifs tels que la stéatorrhée ou l'occlusion intestinale rapportée dans de rares cas) et de recommander le moment opportun pour la prise des enzymes pour en garantir une efficacité maximale, soit juste avant et, au besoin, pendant ou après les repas et les collations^[2].

Hormones incrétines

Les hormones incrétines, telles que le GLP-1 et le GIP, jouent un rôle important sur le contrôle glycémique^[2, 10]. Sécrétées, entre autres, par les cellules intestinales à la suite de la consommation de nourriture, elles favorisent la sécrétion d'insuline^[7]. Toutefois, la digestion des lipides en acides gras libres est nécessaire à la stimulation de la sécrétion d'incrétines. Or, environ 90 % des gens atteints de FK ont une digestion des lipides altérée que la supplémentation en enzymes ne corrige souvent pas complètement^[10]. Il y a donc une diminution de la sécrétion des incrétines chez ces personnes, qu'elles soient diabétiques ou non^[7]. L'incidence de cette diminution sur la sécrétion d'insuline n'est pas encore clairement établie^[7]. Plus d'études sont nécessaires afin de recommander l'utilisation d'agents thérapeutiques visant les incrétines comme les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidases-4 (DDP-4) ou les analogues du GLP-1^[7, 10].

Nouvelle génération de correcteurs et de potentialisateurs du CFTR

Les correcteurs et les potentialisateurs du gène CFTR sont de nouveaux médicaments qui ont fait leur apparition au cours des dix dernières années au Canada dans le traitement de la FK. Les correcteurs visent à améliorer la création de la protéine et son transport vers la membrane apicale des cellules^[2]. Les potentialisateurs, pour leur part ciblent la fonction de

la protéine CFTR (aident le canal à s'ouvrir plus souvent et à laisser passer plus de chlorure) dans le cas de certaines mutations de la maladie où la protéine est formée, mais peu fonctionnelle^[2]. Cette nouvelle classe de médicaments a permis d'importantes améliorations de la fonction pulmonaire chez les patients ayant des mutations spécifiques du CFTR. Elle pourrait amener de nouvelles possibilités de traitement du DAFK, puisque le CFTR est retrouvé dans les cellules pancréatiques. Toutefois, l'effet de ces médicaments sur la sécrétion d'insuline n'est pas encore pleinement connu. L'on ignore s'ils sont en mesure de diminuer la glycémie. Plus d'études sont nécessaires afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de ces agents thérapeutiques sur le DAFK^[2]. Il faut toutefois savoir que ces médicaments ne ciblent actuellement que certaines mutations du CFTR^[2]. Comme il existe plus de 2000 mutations de ce gène^[5], l'accessibilité à ces nouvelles thérapies est limitée à certains individus selon des critères spécifiques.

CONCLUSION

L'espérance de vie des personnes atteintes de fibrose kystique est en constante augmentation, notamment grâce aux interventions nutritionnelles précoces et intensives visant à combler les besoins énergétiques élevés et à compenser la perte énergétique engendrée par la maladie. Toutefois, avec l'augmentation de l'espérance de vie, de nouvelles complications secondaires sont apparues, comme le DAFK. Ce dernier n'est pas sans conséquence sur l'état clinique des patients, puisqu'il affecte leur fonction pulmonaire et le maintien de leur statut nutritionnel. L'un des défis auxquels doivent faire face les diététistes/nutritionnistes est l'atteinte d'un bon équilibre glycémique sans pour autant restreindre les apports alimentaires des patients. Cet équilibre favorise la croissance, l'atteinte et le maintien d'un statut nutritionnel normal et la

réduction du risque de complications du DAFK à long terme. Le traitement à l'insuline demeure donc un traitement de choix (et le seul recommandé) par son action anabolique. De nouvelles études sont en cours afin de déterminer si d'autres traitements médicamenteux ou la modification des habitudes de vie (alimentation et activité physique) peuvent aider à atteindre un bon contrôle glycémique. De nouvelles études portent sur l'impact clinique des hyperglycémies malgré un résultat normal lors du test de dépistage du diabète. Elles examineront les nouvelles possibilités de dépistage plus sensibles aux complications propres à la fibrose kystique. ■

Références

1. Cystic Fibrosis Canada. What is Cystic Fibrosis 2018 [Disponible au : <http://www.cysticfibrosis.ca/about-cf/>].
2. Barrio R. Management of endocrine disease : Cystic fibrosis-related diabetes : novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R131-41.
3. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2016;35(3):557-77.
4. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis : a clinical view. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(1):129-40.
5. Cystic Fibrosis Canada. 2015 Annual Report, in The Canadian Cystic Fibrosis Registry. [Disponible au : <http://www.cysticfibrosis.ca/news/publications/>].
6. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes : a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes & Metabolism*. 2005;31(3 Pt 1):221-32.
7. Hillman M, Eriksson L, Mared L, Helgesson K, Landin-Olsson M. Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2012;11(2):144-9.
8. Moheet A, Moran A. CF-related diabetes : Containing the metabolic miscreant of cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(S48):S37-S43.
9. Boudreau V, Coriati A, Hammama I, Ziai S, Desjardins K, Berthiaume Y, et al. Variation of glucose tolerance in adult patients with cystic fibrosis : What is the potential contribution of insulin sensitivity ? *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016;15(6):839-45.
10. Kuo P, Stevens JE, Russo A, Maddox A, Wishart JM, Jones KL, et al. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis--effects of pancreatic enzyme supplementation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(5):E851-5.
11. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(8):974-80.
12. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. 2010;33(2):221-6.
13. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes : a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697-708.
14. Hameed S, Jaffe A, Verge CF. Advances in the detection and management of cystic fibrosis related diabetes. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(4):525-33.
15. Siwamogsatham O, Alvarez JA, Tangpricha V. Diagnosis and treatment of endocrine comorbidities in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):422-9.
16. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis : are our patients becoming better ? *European Journal of Clinical Nutrition*. 2013;67(5):558-64.
17. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583-91.
18. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H, Clinical Practice Guidelines on G, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency : results of a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832-9.
19. Engelen MP, Com G, Deutz NE. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2014;17(6):515-20.
20. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis : latest evidence and recommendations. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(6):556-61.
21. Ziai S, Coriati A, St-Pierre D, Chabot K, Desjardins K, Leroux C, et al. Glucose Fluctuations are Not Modulated by the Proportion of Calories from Macronutrients or Spontaneous Total Energy Expenditure in Adults with Cystic Fibrosis. *Canadian Journal of Diabetes*. 2016;40(5):389-92.
22. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration*. 2008;76(2):181-6.
23. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr*. 2001;90(5):515-9.
24. Yoon JC. Evolving Mechanistic Views and Emerging Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Endocr Soc*. 2017;1(11):1386-400.