

2m 11.3429.10

Université de Montréal

Anomalies de la tolérance au glucose secondaires à la fibrose kystique :  
relations avec le statut clinique

par  
Myriam Costa

Département de médecine  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en Sciences biomédicales

Décembre 2005

©, Myriam Costa, 2005





**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Anomalies de la tolérance au glucose secondaires à la fibrose kystique :  
relations avec le statut clinique

présenté par :

Myriam Costa

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

D<sup>r</sup> Yves Berthiaume  
président-rapporteur

D<sup>r</sup> Rémi Rabasa-Lhoret  
directeur de recherche

D<sup>r</sup> André Carpentier  
membre du jury

## **RÉSUMÉ**

**Rationnel** : Le diabète secondaire à la fibrose kystique (FK) est associé à un moins bon statut clinique. Néanmoins, le facteur le plus pertinent pour prédire précocement le statut clinique demeure inconnu.

**Objectifs** : (1) Examiner les facteurs pertinents pour prédire le statut clinique : tolérance au glucose, excursion glycémique ou les mécanismes sous-jacents du défaut de la sécrétion et résistance à l'insuline. (2) Investiguer la contribution relative du défaut de la sécrétion et résistance à l'insuline à la tolérance au glucose.

**Méthodologie** : Une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été faite sur 114 patients FK consécutifs non-connus diabétiques et 14 sujets contrôles.

**Résultats** : Comparativement au groupe contrôle, tous les groupes de patients FK étaient caractérisés par une aire sous la courbe (AUC) de la glycémie supérieure pendant l'HGPO. L'augmentation de l'AUC était associée à une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS) et augmentation de paramètres d'inflammation), alors que les catégories de tolérance au glucose ne l'étaient pas. Alors qu'une réduction du VEMS est associée avec une réduction de la première phase de sécrétion d'insuline, un niveau de CRP (protéine C-réactive) élevé est associé à une réduction de la sensibilité à l'insuline. La combinaison d'un défaut de première phase de sécrétion d'insuline et d'une réduction de la sensibilité à l'insuline contribuent à la dégradation de la tolérance au glucose.

**Conclusion** : Dans une population FK, une augmentation de l'excursion glycémique est un meilleur facteur pour prédire un moins bon statut clinique que les catégories de tolérance au glucose et ce, tôt dans la maladie.

**Mots-clés** : Sensibilité à l'insuline, première phase de sécrétion d'insuline, excursion glycémique, fibrose kystique, diabète, fonction pulmonaire, inflammation.

## ABSTRACT

**Rational:** Abnormal glucose tolerance is a frequent co-morbidity in cystic fibrosis patients (CF), and is associated with a worse prognosis. However, the most pertinent factor(s) to predict the clinical status and the pathophysiology of glucose intolerance remain(s) unclear.

**Objectives:** (1) To investigate relative contribution of insulin secretion defect and insulin resistance for glucose tolerance. (2) To examine the association between glucose tolerance categories, glucose excursion, insulin secretion and insulin resistance with CF clinical status

**Methods:** Oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed in 114 consecutive CF patients not known to be diabetic as well as 14 controls similar for age and BMI. CF subjects were characterized for clinical status (i.e. pulmonary function).

**Results:** Abnormal glucose tolerance was found in 40% of patients with CF. Of these, 28% had impaired glucose tolerance (IGT) and 12% had new cystic fibrosis related diabetes (CFRD). Compared to control subjects, all CF patients were characterized by an increased glucose excursion (AUC) after the OGTT. While reduced first phase insulin secretion characterized CF, IGT and CFRD patients also present insulin resistance indicating that both mechanisms significantly contribute to glucose tolerance abnormalities. Increased glucose AUC and reduced first phase insulin secretion but not glucose tolerance categories were associated with a reduced pulmonary function (FEV<sub>1</sub>).

**Conclusion:** CF is characterized by a reduced first phase insulin secretion. Both insulin secretion defect and reduced insulin sensitivity contribute to glucose intolerance. Early in the course of the disease, increased glucose AUC and reduced first phase insulin

secretion are better predictors of worse clinical status than conventional glucose tolerance categories.

**Keywords:** Insulin sensitivity, First phase insulin secretion, 2-hours glucose AUC, cystic fibrosis, diabetes, pulmonary function, inflammation

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	10
REMERCIEMENTS .....	11
I. INTRODUCTION .....	12
II. REVUE DE LA LITTÉRATURE .....	14
1. Généralités sur la fibrose kystique (FK) .....	14
2. Régulation de la glycémie.....	18
3. Le diabète secondaire à la fibrose kystique.....	27
3.1 Définition et classification .....	27
3.2 Prévalence-Incidence .....	28
3.3 Présentation clinique .....	29
3.4 Relation génotype - phénotype.....	31
3.5 Impact du diabète sur la fibrose kystique.....	32
3.6 Complications spécifiques du DSFK .....	33
3.7 Pathophysiologie du DSFK.....	36
3.8 Dépistage et diagnostic du DSFK .....	39
3.9 Grossesse.....	43
3.10 Suivi diététique .....	44
3.11 Traitement pharmacologique .....	45
4. Exploration de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline .....	46
4.1 Méthodes de référence .....	46
4.2 Indices dérivés de l'HGPO.....	47
4.3 Indices obtenus à partir de prélèvements à jeun.....	49
4.4 Autres techniques .....	49
5. Objectifs de l'étude .....	51
III. ARTICLE.....	52
IV. DISCUSSION :.....	83
V. CONCLUSION .....	99
VI. RÉFÉRENCES .....	100

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau A	Classes de tolérance au glucose dans la fibrose kystique Page 27
Tableau B	Comparaisons entre le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le DSFK Page 30
Tableau C	Classes de mutations du CFTR et leurs effets Page 31
Tableau D	Limites de la prise en charge diététique dans le DSFK Page 45
Table 1 <sup>1</sup>	Caractéristiques physiques et biochimiques des patients FK et des sujets contrôle (Physical and biochemical characteristics of CF-patients and control subjects). Page 76
Table 2	Paramètres de l'homéostasie du glucose chez les patients FK et les sujets contrôle (Parameters of glucose homeostasis in CF-patients and controls). Page 77
Table 3	Différences entre le premier et le quatrième quartile de l'AUC de la glycémie, de la première phase de sécrétion de l'insuline et de l'index de sensibilité à l'insuline chez les patients FK (Differences between first and fourth quartile for glucose AUC, first phase insulin secretion and insulin sensitivity indexes in FK population) Page 78

---

<sup>1</sup> Les tableaux numérotés en chiffres Arabes renvoient aux tableaux de l'article

**LISTE DES FIGURES**

- Figure A      Organes atteints par la fibrose kystique  
Page 16
- Figure B      Survie des patients FK selon leur année de naissance  
Page 17
- Figure C      Régulation de la glycémie  
Page 19
- Figure D      Production et utilisation du glucose  
Pages 21-22
- Figure E      Histoire naturelle du diabète de type 2  
Page 25
- Figure F      Catégories de tolérance au glucose chez les patients atteints de fibrose  
kystique : prévalence selon les groupes d'âge  
Page 28
- Figure G      Mécanismes physiopathologiques possibles pour le DSFK  
Page 36
- Figure H      Stratégie de dépistage proposée par les recommandations américaines de  
1999 pour les patients FK âgés de plus de 14 ans  
Page 41
- Figure 1<sup>2</sup>      Valeurs de glycémie pendant une HGPO de 1.75g/kg (Plasma glucose  
values following a 1.75g/kg 2h-OGTT)  
Page 80
- Figure 2      Valeurs d'insulinémie pendant une HGPO de 1.75g/kg (Plasma insulin  
values following a 1.75g/kg 2h-OGTT)  
Page 81
- Figure 3      Le « Disposition index »: Les valeurs de l'indice de la première phase de  
sécrétion d'insuline sont ajustées pour l'indice de sensibilité à l'insuline  
(Values for first phase insulin secretion index are adjusted for insulin  
sensitivity index)  
Page 82

---

<sup>2</sup> Les figures numérotées en chiffres Arabes renvoient aux figures de l'article

- Figure I<sup>3</sup>      Excursion glycémique (reflétée par l'aire sous la courbe de la glycémie)  
des patients durant l'HGPO  
Page 84
- Figure II      Relation hyperbolique sensibilité-sécrétion d'insuline  
Page 87
- Figure III     Relation entre la première phase de sécrétion d'insuline et la sensibilité à  
l'insuline chez les patients FK de la présente étude  
Page 88
- Figure IV     Valeurs du VEMS selon un classement par quartiles  
Page 92
- Figure V      Valeurs des paramètres d'inflammation selon une classification en  
quartiles  
Page 93

---

<sup>3</sup> Les figures numérotées en chiffres Romains sont des figures additionnelles

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

AMPc	Adénosine Monophosphate cyclique
AUC	Aire sous la courbe
CFTR	canal chlore appelé « Cystic fibrosis transmembrane regulator »
DSFK	Diabète secondaire à la fibrose kystique
FK	Fibrose kystique
GIP	Glucose dependent insulintropic polypeptide
GLP-1	Glucagon like peptide 1
HbA <sub>1c</sub>	Hémoglobine glyquée
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
IGT	Impaired glucose tolerance - Intolérance au glucose
IMC	Indice de masse corporelle
IS	Sensibilité à l'insuline
IVGTT	Intravenous glucose tolerance test - Test de tolérance intraveineux au glucose
NGT	Normal glucose tolerance - Tolérance normale au glucose
VEMS	Volume expiratoire maximum par seconde
1 <sup>re</sup> P	Première phase de sécrétion d'insuline

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de maîtrise, Dr Rémi Rabasa-Lhoret, pour m'avoir offert la chance de faire ce projet qui m'a fait découvrir la recherche clinique.

Un gros merci également à Stéphanie Potvin pour m'avoir guidé tout au long du projet et à Annie Tardif pour son aide et ses conseils précieux dans la partie technique. Sans oublier Danielle Poisson, infirmière, pour sa coopération dans la réalisation des tests.

De même qu'à l'équipe en fibrose kystique, infirmières et pneumologues de l'Hôtel-Dieu, pour leur aide tout au long du projet.

Je tiens à remercier enfin Geneviève Beauregard et Marie-Claude Brindisi, pour la complicité partagée.

Finalement, merci à ma famille et mes amis pour leur support, leur aide et leur amour.

Ce travail m'a permis d'obtenir 4 bourses :

- Bourse de voyage de l'ALFEDIAM pour la présentation des résultats au congrès de Lyon en 2005
- Bourse nominative du centre de recherche du CHUM de support salarial (2003-2005)
- Bourse d'été de l'association diabète Québec (ADQ) (2005)
- Bourse de rédaction du département de sciences biomédicales (2005)

## I. INTRODUCTION

La fibrose kystique (FK) est une maladie génétique fréquente chez les Caucasiens. L'amélioration de la survie des patients est associée à une augmentation de la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose, soit l'intolérance au glucose (IGT) et le diabète secondaire à la fibrose kystique (DSFK). La prévalence exacte de ces anomalies varie grandement selon les études. L'explication réside probablement dans des études de petite taille utilisant des stratégies de dépistage très variables combinées à une absence de symptômes caractéristiques. La glycémie à jeun de même que l'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ), un indice de l'équilibre glycémique sur 2 à 3 mois, semblent avoir une faible sensibilité chez les patients FK comme élément de base dans la stratégie de dépistage. La méthode de référence pour le dépistage de l'intolérance au glucose et du diabète est donc l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), du moins, en Europe. En Amérique du Nord, l'HGPO n'est suggérée qu'en cas de glycémie à jeun ou opportuniste élevée, ce qui pose un certain nombre de problèmes (voir section 3.8, page 39).

Il est cependant important de faire un dépistage le plus précocement possible afin d'éviter l'apparition des complications spécifiques au diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), en plus d'éviter la dégradation clinique (perte de poids et de fonction pulmonaire) associée à un diabète mal contrôlé. L'apparition du DSFK est associée à la dégradation du statut clinique entraînant une augmentation majeure de la mortalité. Les relations entre les anomalies de la tolérance au glucose et cette augmentation spectaculaire de la morbidité et de la mortalité ne sont pas clairement

définies. De même, les mécanismes exacts causant le DSFK ne sont pas clairement établis à ce jour.

L'objectif de mon travail était à partir de données transversales d'identifier un facteur de l'homéostasie du glucose associé précocement à un moins bon statut clinique.

Dans ce mémoire nous allons tout d'abord présenter grâce à une revue de la littérature des généralités sur la fibrose kystique afin d'illustrer l'importance du DSFK en tant que complication de cette pathologie. Ensuite après avoir brièvement exposé des données de base sur le diabète sucré nous détaillerons la physiopathologie et la prise en charge du DSFK. Puis une section présentera les méthodes disponibles pour évaluer ou mesurer les 2 paramètres clef de l'homéostasie du glucose soit la sécrétion et la sensibilité à l'insuline. Ces deux aspects de la revue de la littérature : importance du DSFK (1) et méthodes de mesure pour la sensibilité et la sécrétion d'insuline (2) ont fait l'objet de publications dans des revues avec comités de pairs. Enfin nous présentons les objectifs ainsi que les résultats de l'étude réalisée suivis d'une discussion générale.

Dans ce travail mon rôle a consisté en une aide significative pour l'écriture du projet, la soumission des documents au comité d'éthique, le recrutement et la réalisation pratique des tests ainsi que les dosages et enfin leur analyse. En tant que premier auteur des 3 articles réalisés à partir de ce travail j'ai aussi contribué de façon très significative à l'écriture des manuscrits dont deux sont déjà publiés (revue de la littérature) et un soumis (données de l'étude présentées ici).

## **II. REVUE DE LA LITTÉRATURE**

### **1. Généralités sur la fibrose kystique (FK)**

La fibrose kystique, ou mucoviscidose, est la maladie génétique récessive autosomale la plus fréquente chez les Caucasiens avec une incidence de 1 cas sur 3000 naissances vivantes (3). L'impact de la FK sur différents organes consiste en une interaction complexe entre les mutations génétiques de la FK, les gènes modificateurs ainsi que les facteurs environnementaux, produisant un large spectre de phénotypes et de sévérités de la maladie. La fibrose kystique est causée par des mutations sur le long bras du chromosome 7 dans une zone codant pour une protéine appelée « cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) ». Le CFTR est un canal chlore AMPc dépendant (Adénosine Monophosphate cyclique) de 1480 acides aminés. Même si l'implication précise du CFTR dans la pathophysiologie n'a pas été élucidée, il a été proposé que l'absence ou le mauvais fonctionnement du CFTR soit directement ou indirectement, à travers la modulation d'autres canaux ioniques, impliqué dans la modulation et/ou la composition du liquide de la surface alvéolaire et bronchique, de la sueur et des sécrétions intestinales et pancréatiques (3). L'absence de CFTR entraîne une viscosité anormale du mucus associée à une obstruction progressive ainsi que la destruction des organes (Figure A) (4). L'atteinte pulmonaire et la déficience pancréatique exocrine sont les manifestations cliniques les plus importantes. L'atteinte au niveau des poumons entraîne des infections pulmonaires chroniques menant à une insuffisance respiratoire qui est la première cause de mortalité chez les patients FK (4). Environ 90% des patients souffrent également d'insuffisance pancréatique exocrine, ce qui cause une malabsorption et une malnutrition (5). Un tiers des patients ont également une fonction

hépatique anormale secondaire à des infiltrations graisseuses (stéatose) qui peut progresser vers la cirrhose (5). La majorité des hommes (> 95%) sont stériles avec azoospermie secondaire à une absence congénitale de *vas deferens*. Chez les femmes, l'infertilité est beaucoup moins fréquente et le rôle potentiel de mucus cervical dans certains cas a été évoqué (5).

### Voies aériennes

L'obstruction et l'infection des voies bronchiques empêche la respiration. Les infections détruisent progressivement les poumons. La maladie des poumons est responsable de la plupart des décès dus à la mucoviscidose.

### Foie

L'obstruction des petits canaux véhiculant la bile empêche la digestion et perturbe le fonctionnement du foie chez environ 5 pour cent des malades.

### Pancréas

L'occlusion des canaux empêche le pancréas de sécréter certaines enzymes digestives essentielles aux intestins chez environ 85 pour cent des malades. Des diabètes peuvent également apparaître.

### Intestin grêle

L'obstruction de l'intestin par des selles épaisses nécessite une intervention chirurgicale chez près de 10 pour cent des nouveaux-nés.

### Tractus génital

L'absence de fins canaux tels que les canaux déférents, rend stériles 95 pour cent des hommes atteints de mucoviscidose. Parfois, les femmes malades sont stériles en raison de la présence d'un bouchon dense de mucus qui empêche les spermatozoïdes de pénétrer dans l'utérus.

### Peau

Un dysfonctionnement des glandes sudoripares entraîne la présence d'un excès de sel (chlorure de sodium) dans la sueur. La mesure du chlorure dans la sueur est un élément important du diagnostic.

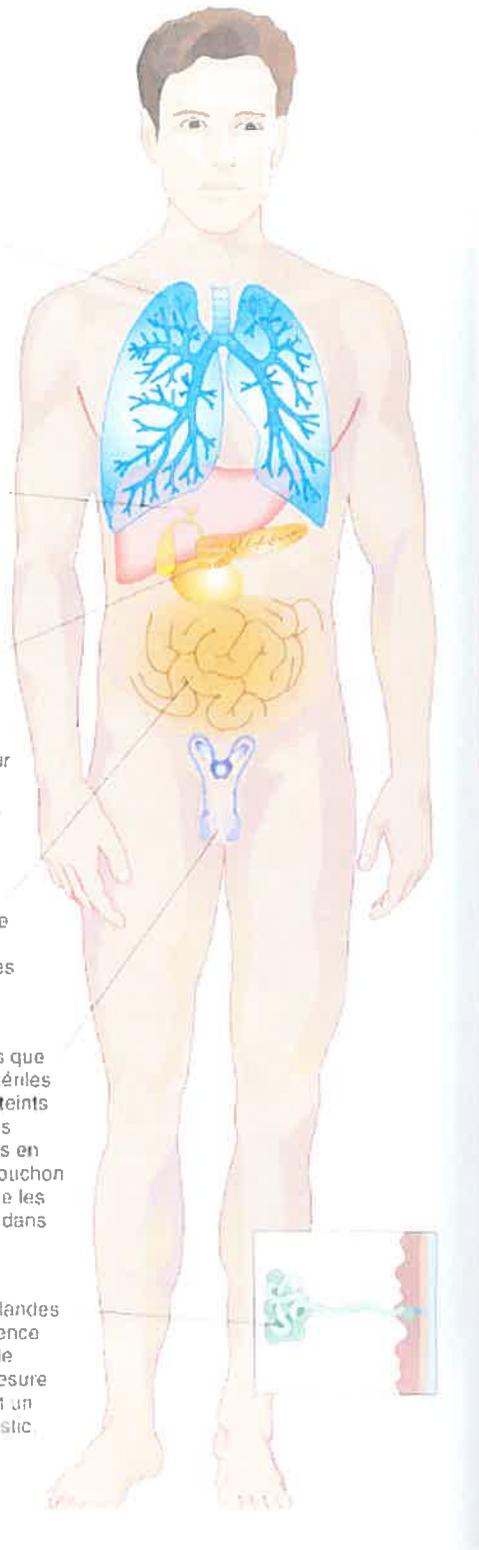


Figure A : Organes atteints par la fibrose kystique (Tiré de Griffiths, Gelbart, Miller & Lewontin, *Analyse génétique moderne*, 2001)

Depuis la première description de la FK en 1936, le taux de survie des patients a beaucoup augmenté. Dans les années '40, environ 80% des patients décédaient dans la première année de vie; actuellement, l'âge médian de survie sera de 37 ans, âge que devrait dépasser 50% des patients FK nés en 2002 ([www.ccff.ca](http://www.ccff.ca)). Un enfant souffrant de FK né en 2000 peut espérer vivre au moins jusqu'à 40 ans (6,7). L'amélioration de la prise en charge médicale et nutritionnelle (5,6) expliquerait en grande partie l'augmentation de la longévité (Figure B)

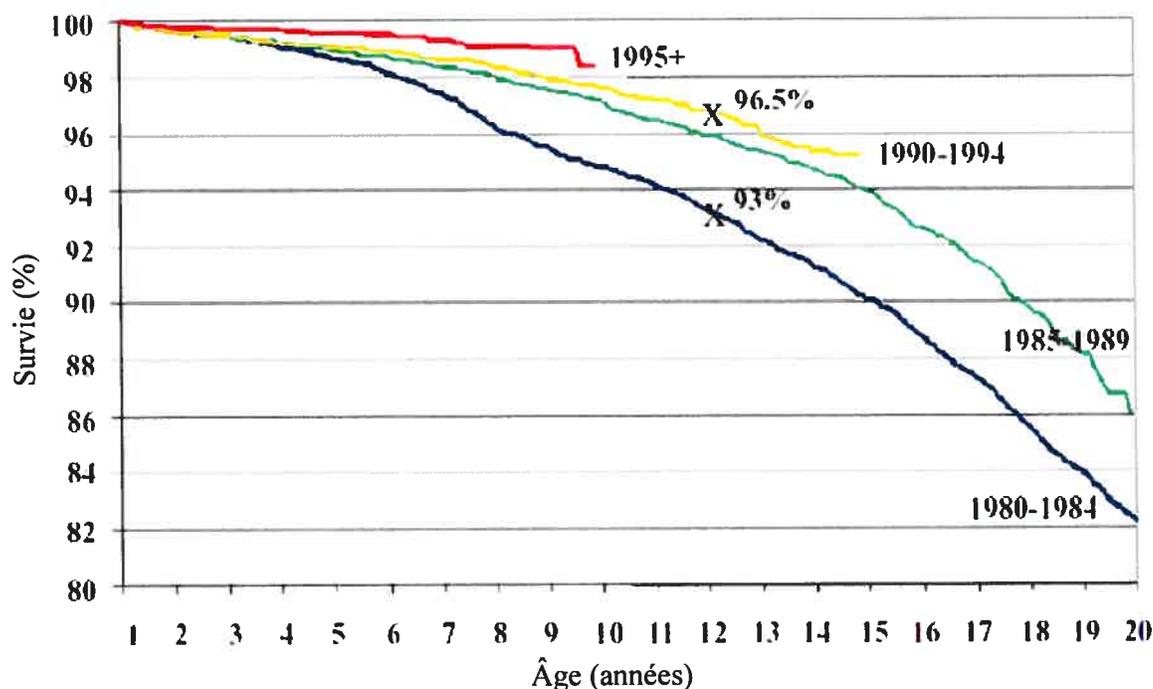


Figure B : Survie des patients FK selon leur année de naissance (Tiré de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry : Annual Data Report 2004 - <http://www.cff.org>)

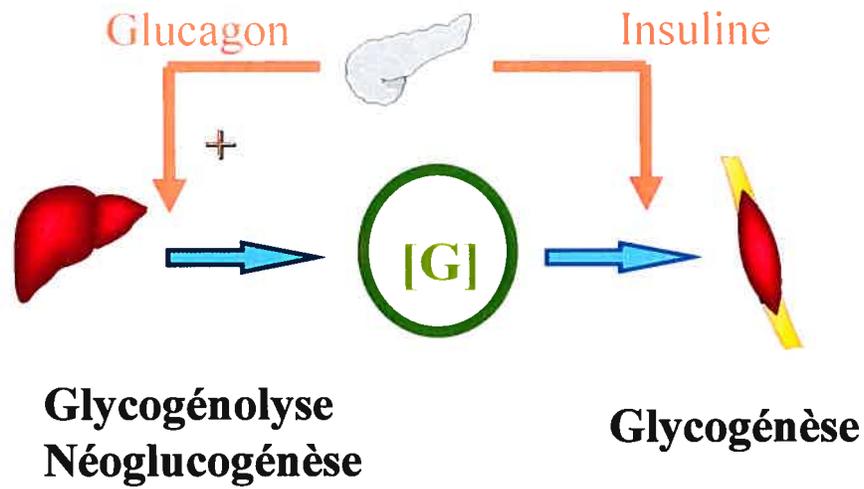
Comme la prévalence de l'intolérance au glucose augmente avec l'âge, l'amélioration de la survie des patients explique l'augmentation importante de la prévalence du DSFK, qui représente actuellement la première co-morbidité associée à la FK (4,8). L'apparition du

DSFK est associée à une augmentation majeure de la morbidité et de la mortalité des patients FK sur laquelle nous reviendrons plus loin (Section 3.5 page 32)

## 2. Régulation de la glycémie

Chez une personne non-diabétique, la concentration sanguine de sucre (glycémie) est rigoureusement contrôlée. Les principaux acteurs de cette régulation sont des hormones pancréatiques (insuline et glucagon) ainsi que le foie, le tissu musculaire et adipeux. À jeun, la glycémie est maintenue grâce à la libération de glucose par le foie en réponse au glucagon, une hormone hyperglycémisante produite par les cellules alpha du pancréas. Après un repas, la glycémie augmente et cette augmentation induit la libération d'insuline par les cellules bêta du pancréas. L'insuline agit à plusieurs niveaux pour abaisser la glycémie : elle inhibe la production hépatique de glucose et stimule l'utilisation du glucose par les tissus, principalement le muscle et les adipocytes. Dans ces tissus le transport du glucose est l'étape limitante pour l'utilisation du glucose . Il existe un grand nombre de transporteurs de glucose que l'on nomme GLUT. Le transport de glucose contrôlé par l'insuline est le GLUT-4 surtout dans le muscle et le tissu adipeux. Une fois dans les tissus, le glucose peut : soit être stocké sous forme de glycogène (tissus hépatique et musculaire), soit être oxydé pour fournir de l'énergie ou encore participer à la lipogenèse qui à principalement lieu au niveau hépatique (9). Lorsque l'un de ces mécanismes (défaut de sécrétion et/ou défaut d'action de l'insuline) ne fonctionne pas adéquatement, un diabète peut survenir (Figure C) (10).

a.



b.

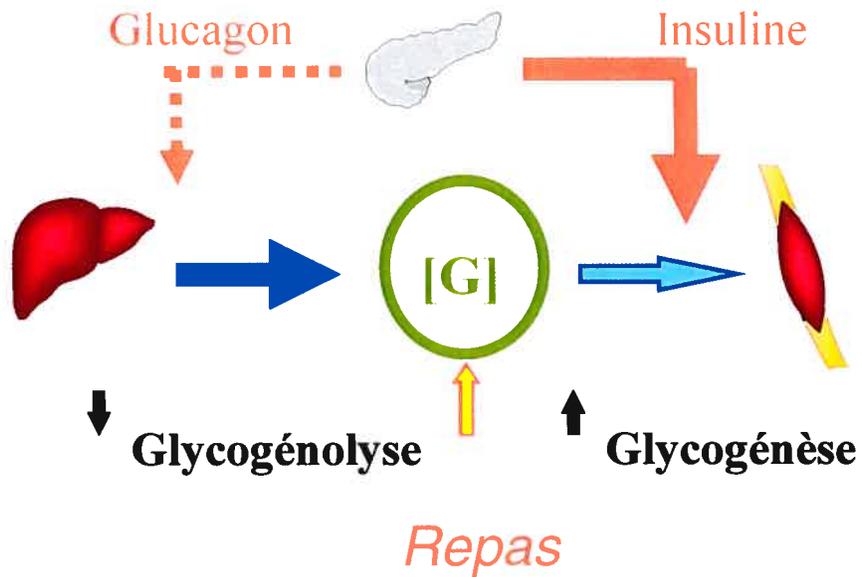


Figure C : Régulation de la glycémie en période de jeûne (a.) et en période post-prandiale (b.) où [G] représente le glucose

À côté de ces acteurs principaux d'autres tissus et d'autres hormones interviennent dans la régulation de l'homéostasie glucidique.

Le foie est le principal producteur de glucose grâce à la glycogénolyse et à la néoglucogenèse. Les reins peuvent contribuer à la production de glucose si le jeûne se prolonge grâce à la néoglucogenèse puisqu'ils ne contiennent pas de réserve de glycogène. Plus récemment il a été démontré à la fois chez l'humain et chez les rongeurs que l'intestin grêle peut contribuer à la néoglucogenèse (9).

L'utilisation du glucose par les différents tissus est très différente entre la période de jeûne et la période post-prandiale. Ces différences sont illustrées à la figure D.

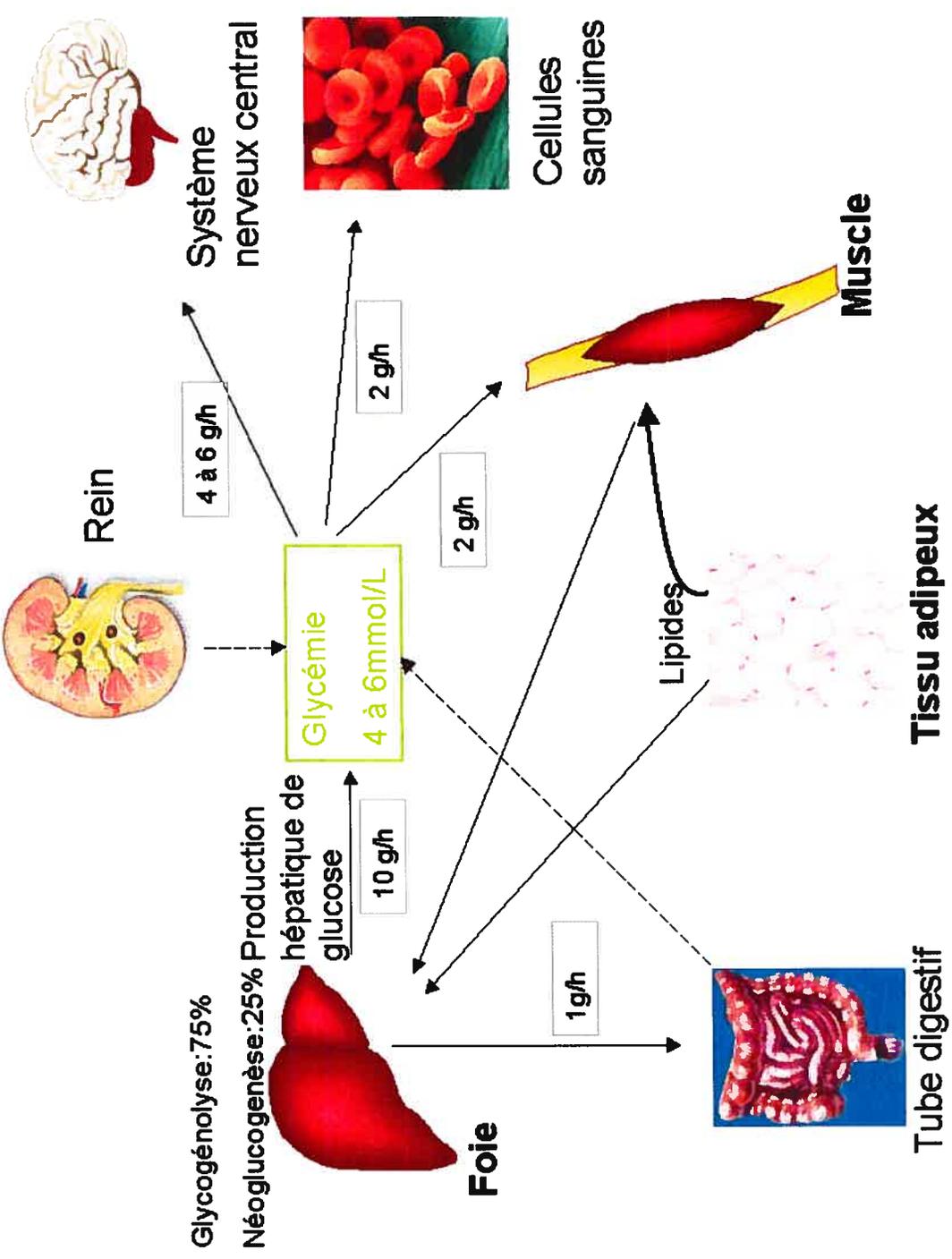
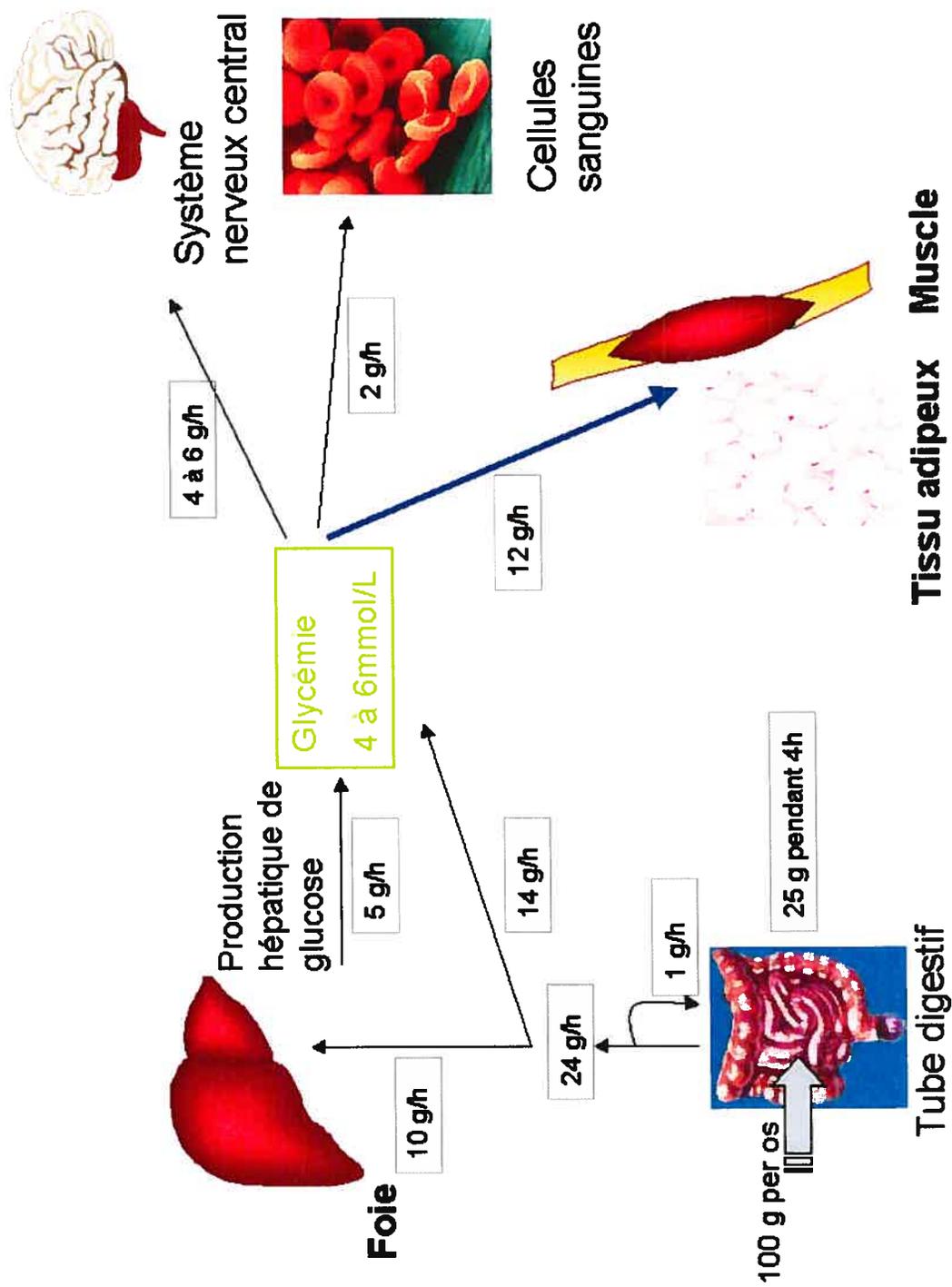


Figure D a): Production et utilisation du glucose en période de jeûne



b)

Figure D b): Production et utilisation du glucose en période post-prandiale

Le foie est un organe clef pour réguler la production de glucose et s'adapter aux phases de transition entre l'état nourri et l'état de jeûne afin de maintenir la glycémie stable. De nombreux facteurs permettent cette régulation (9). Parmi ceux-ci on peut citer :

- Les modifications de concentration d'hormones circulantes. À côté du facteur majeur que représente le couple insuline/glucagon d'autres hormones peuvent intervenir. Par exemple l'intestin sécrète des hormones appelées incrétines (GLP-1 pour « glucagon like peptide 1 » et le GIP pour « glucose dependent insulintropic polypeptide ») qui modulent la sécrétion d'insuline et de glucagon si le glucose est absorbé par voie orale. D'autres hormones telles que les glucocorticoïdes (cortisol), les catécholamines et l'hormone de croissance (GH) contribuent aussi à stimuler la production hépatique de glucose.
- L'augmentation de l'apport en substrats de la néoglucogenèse tels que le lactate, l'alanine ou le glycérol.
- Les modifications de l'activité des enzymes hépatiques tel que la pyruvate kinase une enzyme clef de la néoglucogenèse.
- Et enfin le système nerveux autonome.

Selon la classification traditionnelle, deux types de diabète prédominent : le diabète de type 1 et de type 2 (11). Le diabète de type 1 touche environ 10% des patients et se caractérise par une insulino-pénie majeure secondaire à une destruction des îlots de Langerhans (cellules bêta du pancréas qui produisent l'insuline) par des anticorps auto-immuns (11). L'apparition du diabète de type 1 se fait généralement au cours de

l'enfance et le seul traitement est l'insuline par injections. La symptomatologie clinique au diagnostic est souvent évidente et associée à des degrés divers la fatigue, la perte de poids et surtout un syndrome polyuro-polydypsique. Ces symptômes disparaissent sous traitement (10). Les facteurs impliqués dans la destruction auto-immune du pancréas ne sont pas connus, mais semblent secondaires à une interaction entre des facteurs héréditaires et environnementaux (infections virales, facteurs nutritionnels, etc.) (10).

Le diabète de type 2 est beaucoup plus fréquent et touche près de 90% des patients (11). Il est quant à lui plus insidieux et a une longue et lente progression. (Figure E) Il apparaît le plus souvent vers la quarantaine et est associé à des nombreux facteurs de risque tels l'histoire familiale, l'obésité, la sédentarité, et l'alimentation inadéquate. Néanmoins, l'âge de survenue est de plus en plus précoce, probablement en raison de l'augmentation importante de l'obésité et de la sédentarité, incluant des cas diagnostiqués chez les enfants. Le diabète de type 2 est souvent précédé d'une phase d'intolérance au glucose où seule la glycémie post-prandiale est élevée (11). La diminution de la sensibilité à l'insuline (réduction de l'action de l'insuline) entraîne une sécrétion accrue d'insuline (hyperinsulinémie). Lorsque la sécrétion d'insuline n'arrive pas à compenser pour la diminution de la sensibilité, la glycémie post-prandiale puis la glycémie à jeun s'élèvent et le diagnostic de diabète est posé. Le traitement du diabète de type 2 repose tout d'abord sur des conseils nutritionnels et l'exercice, combinée ou non à des hypoglycémifiants oraux pour potentialiser la sécrétion d'insuline par le pancréas ou pour améliorer la sensibilité à l'insuline. Si cela demeure insuffisant, l'insulinothérapie pourra être installée (10).

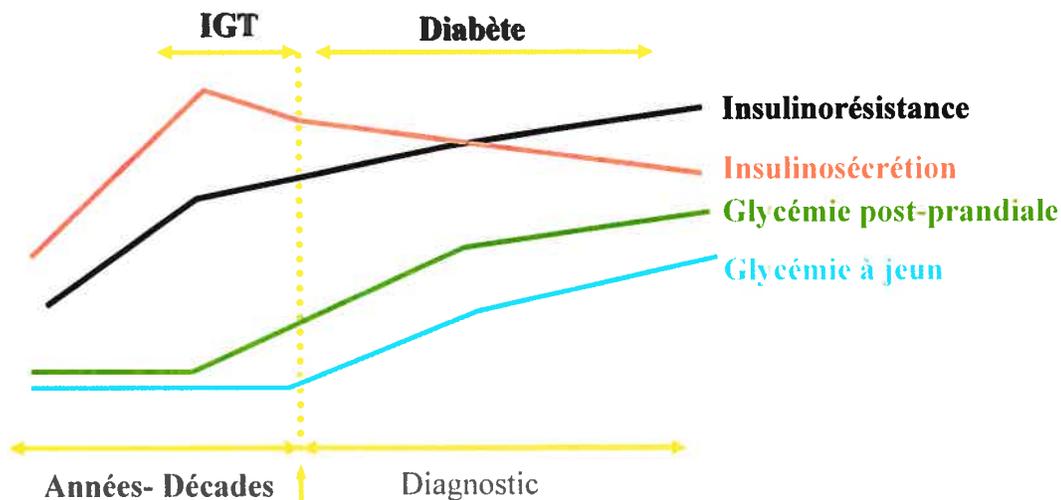


Figure E : Histoire naturelle du diabète de type 2

Dans les deux types de diabète, l'objectif principal du traitement est de contrôler la glycémie pour tenter de prévenir les complications spécifiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) secondaires à l'hyperglycémie. Afin de réduire l'incidence des complications cardio-vasculaires associées au diabète, on porte aussi une attention particulière au traitement des facteurs de risque, tels que le tabagisme, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies.

Il existe d'autres catégories de diabète sucré. Le diabète gestationnel est défini par une tolérance anormale au glucose diagnostiquée pour la première fois lors de la grossesse (11). La grossesse normale est caractérisée par une augmentation de la résistance à l'insuline progressive, qui atteint lors du troisième trimestre un niveau comparable aux patients diabétiques de type 2. Cette insulino-résistance serait le résultat de la combinaison de l'augmentation de l'adiposité maternelle et la sécrétion d'hormones par le placenta (12). L'hyperglycémie apparaît lorsque la sécrétion d'insuline ne peut plus

compenser pour l'augmentation de la résistance à l'insuline afin de maintenir la glycémie normale (12). L'apparition du diabète gestationnel peut être majorée par la présence de facteurs de risque tels que l'obésité ou une histoire de diabète au premier degré. Il n'existe pas de technique de référence (« gold standard ») pour le dépistage du diabète de grossesse. Cependant, il semble qu'un dépistage systématique soit plus sensible qu'un dépistage basé sur les facteurs de risque. La méthode (HGPO de 75g versus 100g), de même que les critères diagnostiques (valeurs limites) demeurent cependant controversés dans l'attente d'un consensus international (13). La prise en charge du diabète de grossesse repose tout d'abord sur des conseils diététiques visant la prise de glucides à indice glycémique bas. Cependant, il arrive que ce ne soit pas suffisant, et qu'une insulinothérapie soit instaurée pour ramener la glycémie à un niveau normal pour ainsi réduire le risque de complications fœto-maternelles (13). Le risque de développer un diabète de type 2 est important chez les femmes ayant un diabète gestationnel (14) et une surveillance ultérieure devrait être effectuée afin de dépister précocement les anomalies de la tolérance au glucose.

D'autres types de diabète sont également présents, parfois secondaires à un traitement pharmacologique (ex. : corticostéroïdes) ou à d'autres pathologies (ex. : pancréatite), incluant la fibrose kystique (11).

### 3. Le diabète secondaire à la fibrose kystique

#### 3.1 Définition et classification

Lors de la dernière classification proposée par les Associations Canadienne et Américaine du Diabète, le DSFK entre dans la catégorie « Autres types de diabètes du pancréas exocrine » (11). L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) (1,75g/kg maximum 75g) est le test utilisé pour diviser la tolérance au glucose en quatre classes : tolérance au glucose normale (NGT), intolérance au glucose (IGT), et deux catégories de diabète, avec et sans hyperglycémie à jeun (Tableau A) (4). La distinction entre le diabète avec ou sans hyperglycémie à jeun est spécifique au DSFK de par sa possible importance dans le pronostic et/ou les indications de traitement (4,8,15). Une cinquième classe de tolérance au glucose a été proposée, la FK associée à un diabète intermittent, qui se définit comme un diabète apparaissant durant les périodes d'infections ou de traitements aux stéroïdes suivi d'un retour à une tolérance normale. Par contre, la prévalence, le pronostic et la fréquence de retour à la normale n'ont pas été étudiés en profondeur (4,8,15).

Tableau A: Classes de tolérance au glucose dans la fibrose kystique

	Glycémie à jeun (mmol/L)	Glycémie à 2-heures <sup>Δ</sup> (mmol/L)	Auto-surveillance à la maison
Tolérance normale au glucose	< 7,0	< 7,8	Non
Intolérance au glucose	< 7,0	7,8-11,0	En cas de surinfection
DSFK sans hyperglycémie à jeun	< 7,0	≥ 11,1	Oui
DSFK avec hyperglycémie à jeun	≥ 7,0	Test non requis	Oui

<sup>Δ</sup>:Glycémie après un test standard de tolérance au glucose (HGPO)

### 3.2 Prévalence-Incidence

La prévalence estimée du DSFK varie entre 5 et 50% avec un 15 à 40% additionnel d'intolérance au glucose (16-19). Ces différences majeures reflètent principalement les différences d'origine ethnique mais surtout d'âge et de méthodes de dépistage (15). En 2000, le registre Nord Américain de FK incluait environ 21 000 patients adultes, dont 16,2% (~ 3400) souffraient déjà de DSFK, faisant ainsi du diabète la principale comorbidité associée à la FK (20). Lorsque le dépistage est effectué annuellement en utilisant l'HGPO, la prévalence a été rapportée comme augmentant proportionnellement à l'âge, avec une proportion inférieure à 10% des cas de DSFK avant l'âge de 10 ans et plus de 40% chez les patients âgés de plus de 30 ans (Figure F) (21,22).

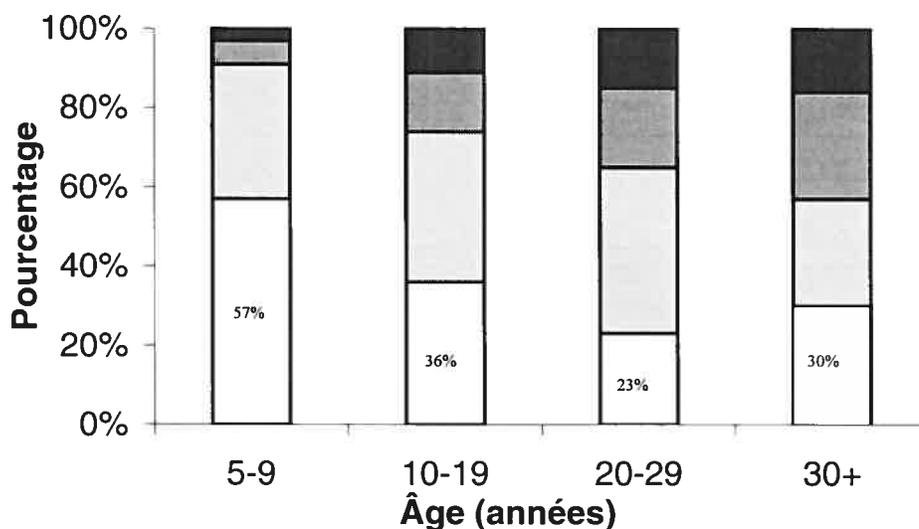


Figure F : Catégories de tolérance au glucose chez des patients atteints de fibrose kystique: prévalence selon les groupes d'âge (adapté de Moran & al., *J Pediatr*, 1991)

- Tolérance normale au glucose ;
- ▒ Intolérance au glucose ;
- ▓ DSFK sans hyperglycémie à jeun ;
- DSFK avec hyperglycémie à jeun

Une seule publication a rapporté l'incidence du DSFK en réalisant une étude prospective menée sur cinq ans. Les auteurs ont utilisé l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) sur une base annuelle à partir de l'âge de 2 ans. L'incidence annuelle moyenne était de 3,8% et augmentait avec l'âge. Les patients âgés de plus de 10 et de plus de 20 ans avaient des incidences de 5,0% et 9,3%, respectivement (19).

La médiane d'âge d'apparition du DSFK est près de 20 ans (3,7,19). Mis à part la déficience pancréatique exocrine et l'âge, aucun paramètre clinique ou biologique permettant de prédire le développement de l'intolérance au glucose ou le DSFK n'a été identifié (19,23-25).

### **3.3 Présentation clinique**

L'apparition du DSFK est souvent insidieuse et certains symptômes peuvent être confondus avec ceux de la FK (4,17). Un diabète devrait être suspecté chez les patients avec des signes cliniques du diabète (tels qu'une polydipsie et polyurie) ou d'autres symptômes non spécifiques comme un retard de puberté, une perte de poids ou la difficulté à en gagner malgré une intervention nutritionnelle adéquate, une diminution inexplicée de la fonction pulmonaire (4). Le DSFK partage certaines caractéristiques des diabètes de type 1 et 2, mais présente également des différences majeures (Tableau B) (4). Le premier signe est fréquemment une hyperglycémie post-prandiale semblable à celle qui précède l'apparition du diabète de type 2, mais avec le temps, la progression

habituelle se fait vers une déficience sévère en insuline nécessitant des injections multiples, comme dans le diabète de type 1 (4).

Tableau B: Comparaisons entre le diabète de type 1, le diabète de type 2 et le DSFK

Caractéristiques	Diabète type 1	Diabète type 2	DSFK
Âge d'apparition (années)	< 20	> 40	~20
Indice de masse corporelle	Normal	Surpoids ou obésité	Mince
Sécrétion d'insuline	↓↓↓	↓: 1 <sup>re</sup> phase altérée Progression possible vers ↓↓	↓: 1 <sup>re</sup> phase altérée Progression fréquente vers ↓↓↓
Sensibilité à l'insuline	↓	↓↓↓	↓ - N - ↑
Étiologie auto-immune	Oui	Rare	Non
Dépôts amyloïdes	Non	Oui	Oui
Acidocétose	Oui	Rare	Rare
Complications microvasculaires	Oui	Oui	Oui
Complications macrovasculaires	Oui	Oui	Non (?)
Traitement	Insuline	Restriction calorique si surpoids, hypoglycémiant oraux et/ ou insuline	Diète hypercalorique Insuline La place des hypoglycémiant oraux demeure controversée

### 3.4 Relation génotype - phénotype

Les mutations de la protéine canal CFTR sont regroupées en six classes (Tableau C) (5). Les mutations des classes 1 à 3 conduisent à un niveau très bas ou indétectable d'activité du CFTR et sont associées à l'insuffisance pancréatique exocrine; d'un autre côté, les mutations des classes 4 à 6 ne sont pas associées à l'insuffisance pancréatique exocrine (5). La mutation la plus fréquente,  $\Delta F508$ , (> 60% des sujets) résulte de la perte d'une phénylalanine en position 508 du CFTR causée par la délétion de 3 paires de bases et fait partie de la classe 2.

Tableau C : Classes de mutations du CFTR et leurs effets

Classes de mutations	Effets de la mutation
Classe 1	Absence de production du CFTR
Classe 2	Défaut de maturation
Classe 3	Régulation anormale
Classe 4	Défaut de conduction
Classe 5	Production partiellement défectueuse
Classe 6	Régulation défectueuse d'autres canaux

La relation entre le génotype et l'apparition du diabète est controversée. Pour certains, le développement du diabète chez les patients FK est relié à l'insuffisance pancréatique exocrine qui est elle-même corrélée avec les mutations du gène du CFTR, spécialement pour la mutation  $\Delta F508$  (23,26,27). Par contre, cette relation n'a pas été confirmée par d'autres (28,29). De plus, dans la population générale, l'hétérozygotie pour une mutation du CFTR n'est pas un facteur de risque pour le diabète de type 2 (30,31).

Finalement, quelques rares mutations ont été associées à un risque supérieur (N1303K ou W1282X) ou à une absence de risque (A455E) de développer le DSFK (17,29). Des études précédentes ont suggéré une association entre le DSFK et un niveau élevé d'auto-anticorps habituellement présents dans le diabète de type 1 (32); par contre, des recherches plus récentes n'ont pas réussi à confirmer cette association (33).

### **3.5 Impact du diabète sur la fibrose kystique**

Plusieurs observations suggèrent que le DSFK n'est pas seulement un marqueur de la sévérité de la maladie, mais aurait un impact significatif sur le pronostic de la FK elle-même (15).

Les mécanismes pathophysiologiques pouvant expliquer l'impact du diabète sur la fibrose kystique incluent une suppression défectueuse de la protéolyse secondaire à une déficience en insuline (34-36) ainsi que l'hyperglycémie qui agirait indirectement à travers une augmentation de la dépense énergétique, des infections plus fréquentes et une atteinte de la micro circulation (8,34,37). L'hyperglycémie pourrait également avoir une action directe, puisqu'une diminution du volume pulmonaire (VEMS) a déjà été reliée à l'importance de l'hyperglycémie dans le diabète de type 1 et 2 (38-40).

Des données d'observation indiquent que le diabète a un impact important sur la fibrose kystique. Chez des patients avec un DSFK, 25% dépassent l'âge de 30 ans, contre 60% des patients sans diabète (3). Ces données sont cohérentes avec celles du « American Cystic Fibrosis Foundation Registry » dans lequel la mortalité est augmentée de six fois

en cas de diabète (41). De plus, un modèle prédictif de la survie à 5 ans montre que le diabète est un puissant marqueur pronostique d'une mortalité précoce. D'autres études ont démontré que le DSFK est associé à une réduction de la fonction pulmonaire et à un statut nutritionnel plus mauvais (3,24,42-46) et que la diminution de la fonction pulmonaire ainsi que la perte de poids commenceraient de 2 à 4 ans avant le diagnostic (46). Dans des études prospectives, le taux de réduction de la fonction pulmonaire est plus rapide chez les patients DSFK que chez les patients intolérants au glucose qui eux-mêmes se dégradent plus vite que les patients normo tolérants au glucose (45). Le traitement adéquat restaure la perte de poids et de fonction pulmonaire associée au DSFK (21,47,48) et est également associé à une réduction du taux d'infections subséquentes à *Haemophilus Influenza* et *Streptococcus Pneumoniae* (21).

Enfin, les données présentées dans le travail qui a permis de réaliser ce mémoire suggèrent que les patients FK présentent une augmentation de l'excursion glycémique de façon précoce (Figure 1 de l'article, page 80). Cette excursion glycémique pourrait provoquer un phénomène de glucotoxicité (49) entraînant une inflammation subclinique qui pourrait participer à la fois à la détérioration de la tolérance au glucose ainsi que de la fonction pulmonaire. Cette hypothèse sera testée sur la cohorte présentée.

### **3.6 Complications spécifiques du DSFK**

En plus de son impact sur la FK, le DSFK expose les patients aux complications aiguës et chroniques du diabète, ainsi qu'aux anomalies métaboliques (15).

L'hypoglycémie est une complication fréquente de la thérapie intensive à l'insuline. Malgré une déficience en glucagon secondaire à la pancréatite chronique, la fréquence d'hypoglycémie sévère n'est pas augmentée dans les cas de DSFK (50). À l'opposé, le risque de coma hyperglycémique du type acidocétose semble réduit chez les patients avec un DSFK comparativement aux diabétiques de type 1, dans ce cas l'absence de glucagon pourrait constituer un facteur protecteur (50).

Les complications microvasculaires du diabète telles la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie sont présentes dans le DSFK (17,18,51). Plusieurs cas de rétinopathie ont été signalés chez des patients FK diabétiques, incluant de la « néovascularisation » et la cécité (52-55). Yung *et al.* (53) ont rapporté une prévalence de rétinopathie de 16% 5 ans après le diagnostic et de 23 % après 10 ans. La néphropathie (avec augmentation de l'excrétion d'albumine et insuffisance rénale) avec confirmation histologique du diagnostic (56,57) a été rapportée avec une incidence allant de 3 à 16% (3,55). La prévalence de la neuropathie périphérique est estimée entre 5 et 21% (3). Par contre, l'effet toxique de certains médicaments (antibiotiques et médicaments anti-inflammatoires) ainsi qu'une carence vitaminique pourraient également contribuer au développement d'anormalités au niveau des yeux, des reins et des nerfs (55,58,59). Il reste à préciser à quel point la prévalence et la sévérité des complications est semblable à ce qui est observé dans le diabète de type 1 et 2. Il faut également déterminer si la sous-classe de DSFK sans hyperglycémie à jeun comporte un risque différent pour les complications microvasculaires (1).

Le risque de complications macrovasculaires semble faible. Il n'y qu'une seule histoire de cas d'un patient avec une longue durée de DSFK où l'autopsie a révélé de l'athérosclérose avancée (60). Une explication possible inclurait la faible fréquence des facteurs de risque associés tels que la dyslipidémie et l'hypertension tout comme une durée de vie trop courte pour développer ces complications (4). Comme les patients vivent plus vieux, les complications macrovasculaires pourraient devenir plus fréquentes dans l'avenir.

Peu d'études ont étudié la prévalence de la dyslipidémie. La plus grande étude indique que plus de 15% des patients FK auraient un hypertriglycéridémie tandis que les concentrations de cholestérol sont généralement basses (61). L'hypertriglycéridémie pourrait être reliée à l'inflammation chronique et/ou à un excès d'apport d'aliments riches en lipides.

Au moment du diagnostic du DSFK (avec ou sans hyperglycémie à jeun), il est recommandé de commencer le dépistage annuel pour les complications microvasculaires, incluant l'examen des yeux (fond d'oeil) et des pieds ainsi que la mesure de la tension artérielle et de l'excrétion urinaire d'albumine. Il n'y a pas de recommandations pour le dépistage des complications macrovasculaires. Par contre, un bilan lipidique basal est recommandé chez les patients FK diabétiques (4).

### 3.7 Pathophysiologie du DSFK

La déficience en insuline a été évoquée comme cause première du DSFK, mais la résistance à l'insuline est également présente chez les patients FK (Figure G) (4,15).

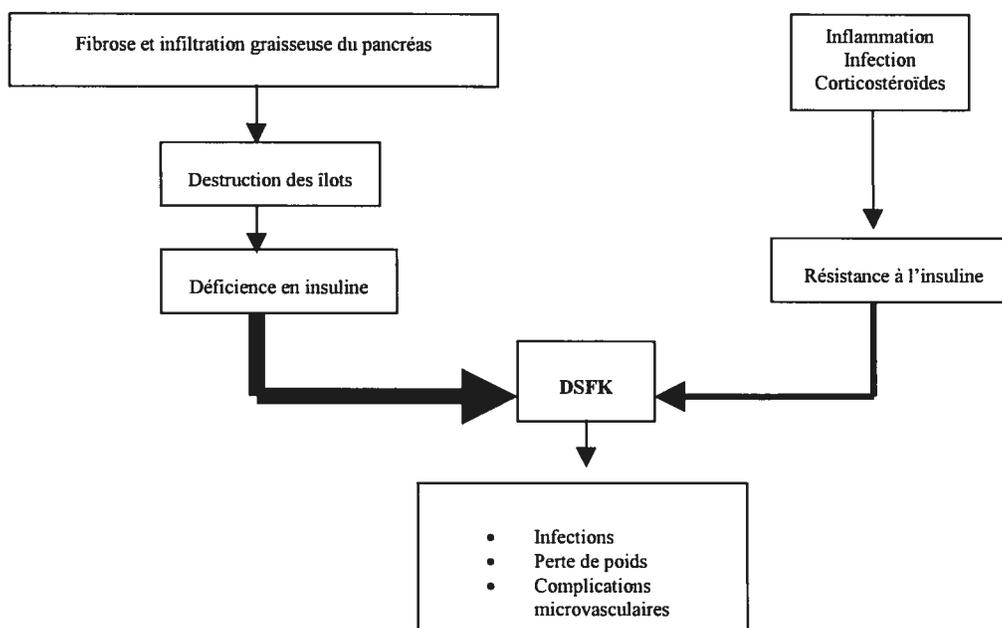


Figure G : Mécanismes physiopathologiques possibles pour le DSFK

Le déficit de sécrétion d'insuline est causé par l'association d'une réduction de la masse des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans secondaire à la pancréatite chronique et des anomalies fonctionnelles. Certains groupes d'investigateurs ont rapporté une diminution significative de la surface de cellules  $\beta$  chez des patients DSFK comparativement à des patients FK non diabétiques et des patients contrôles (62,63). Même si la fibrose des tissus incluant le pancréas est la caractéristique majeure de la FK, il y a également des infiltrations graisseuses ainsi que des dépôts amyloïdes semblables à ceux décrits dans le diabète de type 2 (62,64-68). Ces anomalies anatomiques se traduisent par une sécrétion

d'insuline réduite et retardée en réponse à une charge intraveineuse (69,70) ou orale (50,69-72) en glucose. Jusqu'à ce que les patients développent une hyperglycémie à jeun, les anomalies sont principalement une cinétique altérée dans la sécrétion d'insuline. Cependant, la maladie progresse fréquemment jusqu'à une insulino-pénie absolue (20). Le rôle de l'insulino-pénie comme facteur de la détérioration clinique dans la FK est supporté par le fait que chez des patients FK non diabétiques avec une perte de poids inexplicée, l'initiation d'un traitement à l'insuline est associée à une reprise rapide du poids perdu ainsi qu'à une amélioration de la fonction pulmonaire (73). Les anomalies de la tolérance au glucose pourraient être un marqueur de l'effet général du déficit d'insuline qui précède le diagnostic du diabète.

D'autres cellules des îlots présentent certaines anomalies significatives. En dépit d'un niveau de glucagon normal à l'état basal, la réponse à une hypoglycémie induite par l'insuline est réduite (50,71). Comme dans les cas de pancréatite chronique, la réponse de la somatostatine à l'arginine est augmentée (74), ce qui pourrait exercer un effet inhibiteur sur la sécrétion d'insuline et de glucagon. Finalement, la sécrétion du polypeptide pancréatique est altérée chez la majorité des patients FK (70,71).

Même si l'insulino-pénie joue un rôle important dans le DSFK, trois observations suggèrent l'implication d'autres mécanismes :

1. Le degré de fibrose et d'infiltration graisseuse ne corrèle pas au déficit en insuline (50,65,75).
2. Cucinotta *et al.* (24,26,43) ont étudié un groupe de patients FK sur une période de 6 à 10 ans et ont décrit une légère diminution annuelle de la

sécrétion d'insuline. Par contre, cette diminution était semblable pour toutes les catégories de tolérance au glucose et ne prédisait pas ceux qui ont développé le DSFK.

3. Le degré d'insulinopénie ne corrèle que faiblement avec les anomalies de la tolérance au glucose (76) alors que l'excursion glycémique prédit mieux l'apparition future du DSFK que l'insulinopénie (26).

Dans des études transversales utilisant la technique de référence pour mesurer la sensibilité à l'insuline : le clamp euglycémique hyperinsulinémique, la sensibilité à l'insuline périphérique (77) et hépatique (78,79) était réduite chez les patients DSFK. Le degré de résistance à l'insuline est associé positivement à un statut clinique plus mauvais (77). D'un autre côté, des études prospectives n'ont pas démontré la même information. Utilisant des index de sensibilité à l'insuline dérivés de l'HGPO et avec un suivi d'une durée moyenne de 13 ans, un groupe italien a récemment mis en évidence une diminution de la résistance à l'insuline avec le temps malgré une augmentation de la prévalence du DSFK (24). Les résultats sont également controversés chez les patients FK non diabétiques ou intolérants au glucose, où la sensibilité à l'insuline a été rapportée comme étant augmentée (79,80), normale (81-83) ou réduite (72,77,78,83,84).

Différents biais pourraient expliquer ces résultats contradictoires. Ces biais incluent le petit nombre de patients dans les groupes, les degrés variables de la sévérité de la maladie, l'interférence de la puberté, les problèmes associés tels que les infections ou les traitements avec des corticostéroïdes, et les différentes méthodes utilisées pour mesurer ou estimer la résistance à l'insuline (1). Les études décrivant une sensibilité à l'insuline

augmentée chez les patients DSFK sont surprenantes si l'on considère les nombreuses raisons qui peuvent générer une résistance à l'insuline chez les patients FK, comme l'infection chronique, l'hypersécrétion de cytokines (IL-1, IL-6 ou TNF-alpha) ainsi que la malnutrition (8).

Le paradigme probable est que sur une capacité de sécrétion de l'insuline réduite la détérioration de la sensibilité à l'insuline joue un rôle important pour prédire l'apparition du diabète (4,15-17). Cependant, seulement une fraction des patients insulinopéniques développent un DSFK, ce qui indique que d'autres facteurs encore inconnus sont également impliqués.

### **3.8 Dépistage et diagnostic du DSFK**

Comme la présentation clinique du DSFK est souvent insidieuse, et qu'un traitement précoce pourrait prévenir la détérioration clinique associé au diabète, le dépistage systématique est recommandé à partir de l'âge de 14 ans (4,15). Les alternatives possibles sont le dosage de la glycémie à jeun ou de façon opportuniste (réalisée au moment de la consultation), l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).

La mesure de la glycémie à jeun ou opportuniste est facile à réaliser. Par contre, la plupart des patients DSFK n'ont pas d'hyperglycémie à jeun au début de la maladie, la mesure de la glycémie à jeun n'a donc qu'une faible sensibilité (85). Une étude récente a suggéré qu'approximativement 75% des patients avec une anomalie de la tolérance au

glucose ne seraient pas diagnostiqués avec cette méthode (23). En dépit de sa faible sensibilité, la mesure de la glycémie à jeun est le premier outil de diagnostic du dernier rapport du consensus américain (4) (Figure H). L'intérêt d'une glycémie opportuniste n'a pas été investigué.

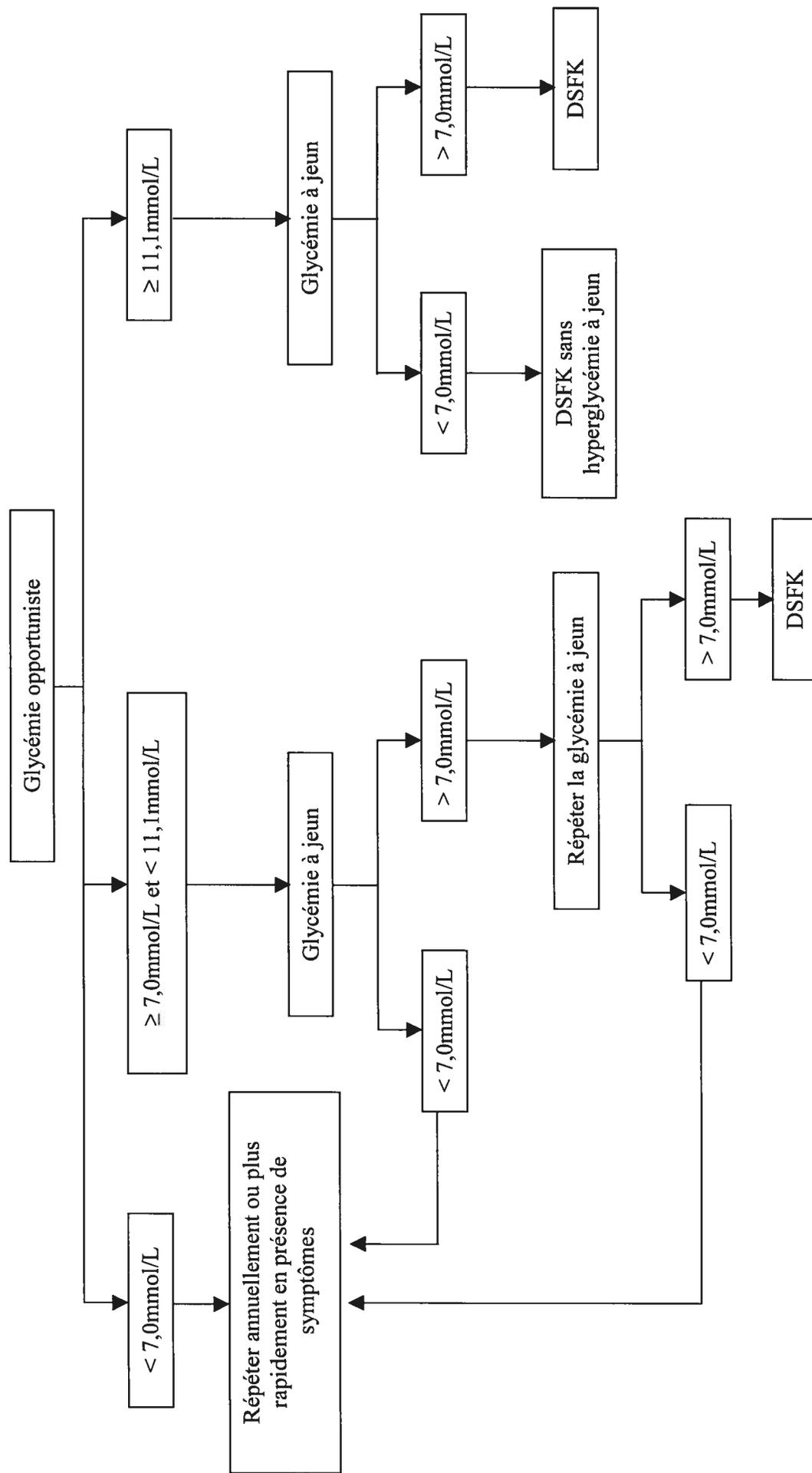


Figure H : Stratégie de dépistage proposée par les recommandations américaines de 1999 pour les patients âgés de plus de 14 ans. (Tiré de « US Diabetes Consortium », 1998 )

L'HbA<sub>1c</sub> n'a qu'une faible sensibilité pour plusieurs investigateurs (4,86), mais pas pour tous (85). Même si des valeurs élevées indiquent une hyperglycémie, la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> peut être normale chez 16 à 70% des patients avec un DSFK confirmé (8,17,19). Malgré cette très faible sensibilité, un sondage Nord-Américain indique que l'HbA<sub>1c</sub> est la méthode diagnostique utilisée par la majorité des médecins (~50%) (87). L'HbA<sub>1c</sub> demeure utile pour faire un suivi chez des patients avec un diagnostic établi de DSFK, même si les valeurs pourraient être faussement basses chez les patients FK en raison d'un renouvellement accéléré des globules rouges causé par l'inflammation chronique et l'hypoxie ou encore des processus différents de glycosylation (18,86).

Il a été suggéré que la combinaison d'une glycémie opportuniste ( $> 11,0\text{mmol/L}$ ), d'un HbA<sub>1c</sub> élevé ( $> 6,1\%$ ), la présence de symptômes d'hyperglycémie et d'une perte de poids inexplicée ( $> 5\%$  dans les 3 mois) pourrait avoir une grande sensibilité (92%) pour identifier les patients avec un DSFK (85).

L'HGPO est la seule méthode pour diagnostiquer les anomalies de la tolérance au glucose chez les patients sans hyperglycémie à jeun et elle est recommandée par de nombreux investigateurs (19,23,51,88). L'HGPO devrait être réalisée chez les patients cliniquement stables (minimum 1 mois post-épisode d'infection pulmonaire ou d'un traitement aux corticostéroïdes). Cependant, les valeurs conventionnelles utilisées pour déterminer la présence d'un diabète ont été remises en question pour les patients FK. Malgré des valeurs normales à jeun et à la 2<sup>e</sup> heure de l'HGPO, les patients FK ont une excursion glycémique significativement supérieure après les repas, celle-ci ayant été

confirmée par un enregistrement continu de la glycémie sous-cutanée « continuous glucose monitoring system (CGMS) » (86,89).

Le choix de la meilleure méthode de dépistage reste donc discuté même si il apparaît que l'HGPO est la méthode la plus fiable tout en étant plus complexe à réaliser que les alternatives disponibles. À chaque fois que cela est pratiquement faisable il apparaît donc souhaitable de recommander la réalisation d'une HGPO tous les 12 à 18 mois. Quelle que soit la méthode de dépistage choisie il est important d'en connaître les limites. Toutefois en pratique le principal problème reste le faible taux de dépistage quelque soit la méthode dans de nombreux centres de FK (20).

### **3.9 Grossesse**

Le DSFK n'est pas par lui-même une contre-indication pour la grossesse (4,15).

Les femmes avec la FK sont à haut risque de développer un diabète gestationnel (4).

Les patientes désirant devenir enceintes devraient avoir une HGPO pré-conceptionnelle, qui devrait être répétée au milieu du second et du troisième trimestre ou plus tôt si le gain de poids de la mère n'est pas adéquat (4,7).

Les femmes avec un DSFK devraient être suivies comme les patients diabétiques de type 1 incluant un traitement agressif pour un contrôle de la glycémie avant la conception, tout au long de la grossesse ainsi qu'un suivi attentif pour éviter les complications microvasculaires potentielles (4).

### 3.10 Suivi diététique

Comme le degré de malnutrition est relié à la sévérité de la dysfonction pulmonaire et au taux de survie, l'objectif principal est de normaliser la taille et le poids (4,15).

Puisque la FK est caractérisée par une mauvaise digestion /malabsorption des gras, un catabolisme protéique ainsi qu'une augmentation significative de la dépense énergétique, un régime riche en gras (35-40%) et en protéines (15-20%) assurant un apport calorique de 120% par rapport aux recommandations quotidiennes est nécessaire (78,90-92). L'apport calorique ne devrait jamais être restreint chez les patients FK, avec ou sans diabète. Une augmentation de la dépense énergétique au repos est bien documentée chez les patients avec un VEMS (Volume Expiratoire Maximum par Seconde) inférieur à 60% jusqu'à 85% et se situe entre 5 et 20% comparativement à des sujets contrôles (92). L'insuffisance pancréatique exocrine, la présence de mutations sévères (classes 1 à 3), et le sexe féminin sont les principaux facteurs contribuant à l'élévation de la dépense énergétique chez les patients FK (91). Les patients souffrant d'insuffisance pancréatique exocrine (80% des patients FK) prennent en supplément des vitamines liposolubles et des préparations d'enzymes pancréatiques. Une supplémentation de sel est rarement indiquée (sauf l'été), sa consommation ne devrait pas être restreinte (18). L'objectif principal est de normaliser l'indice de masse corporel (i.e.  $> 20\text{kg/m}^2$ ) (20).

Les principes diététiques pour le traitement du DSFK diffèrent de l'approche utilisée pour traiter le diabète de types 1 et 2 et sont limités par de nombreux facteurs associés à

la maladie (Tableau D). Le but commun est de maintenir la glycémie à des valeurs proches de la normale (4). Pour atteindre cet objectif, l'emphase devrait être mise sur la promotion de glucides complexes et sur l'importance de distribuer la consommation des glucides tout au long de la journée pour tous les patients avec une intolérance au glucose (4,8). Cette recommandation d'expert n'a cependant pas été testée de façon prospective. Les besoins en énergie peuvent également augmenter en période d'infection aiguë (17). Même si l'exercice est recommandé dans la prise en charge de la FK pour augmenter la capacité pulmonaire, son rôle dans le DSFK n'a pas été étudié (93).

Tableau D : Limites de la prise en charge diététique dans le DSFK

- Insuffisance pancréatique: Stéatorrhée malgré les enzymes
- Effort plus important pour respirer
- Rôle potentiel de l'inflammation dans la protéolyse et l'anorexie
- Problèmes hépatiques

### 3.11 Traitement pharmacologique

L'insuline est le seul traitement recommandé dans le traitement du DSFK avec hyperglycémie à jeun (4,15). Les problèmes pulmonaires et gastro-intestinaux associés à la FK entraînent une grande variation de l'apport énergétique d'une journée à l'autre. La plupart des patients FK nécessiteront une insulinothérapie flexible, soit l'utilisation d'analogues rapides avant les repas combinée à un comptage des glucides (4,20,94). Le besoin de mettre en place une insuline basale telle que l'insuline NPH au coucher ou un analogue de longue durée d'action tel que l'insuline Glargine (Lantus®) n'est pas systématique et dépend de la valeur de la glycémie à jeun. En plus des valeurs de

glycémie à jeun et au coucher, l'excursion post-prandiale de la glycémie (1 à 2 heures) devrait être surveillée sur une base régulière pour ajuster les doses d'insuline en conséquence (4,8). Une surveillance accrue devrait être faite durant les périodes d'infection et/ou de traitement aux corticostéroïdes, puisqu'elles peuvent augmenter les besoins en insuline (4,18).

L'utilisation des hypoglycémisants oraux demeure controversée puisque la plupart des agents présentent des contre-indications ou des effets secondaires potentiellement importants pour les patients FK (4,15). Peu d'études sont disponibles et la plupart ont été faites sur un petit nombre de patients, rarement randomisées et contrôlées par placebo. Par contre, des études plus larges sont en cours afin de préciser la place des insulino-sécrétagogues à action rapide (Répaglinide : Gluconorm<sup>®</sup>) dans le contrôle de l'excursion et/ ou dans le maintien de l'indice de masse corporel (IMC) (1).

#### **4. Exploration de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline**

##### **4.1 Méthodes de référence**

La méthode de référence pour mesurer la sécrétion d'insuline est le clamp hyperglycémique, où le but est de monter la glycémie à un niveau supra physiologique (par infusion intraveineuse de glucose) et de la maintenir à ce niveau ( $\approx 11,0$  mmol/L) (95) pour ainsi déterminer la capacité insulino-sécrétoire des cellules  $\beta$  du pancréas. Cette technique permet aussi de mesurer la sensibilité à l'insuline mais est peu utilisée car elle est difficilement réalisable chez les sujets ayant une hyperglycémie à jeun (2).

En effet, dans ce cas, il est difficile de comparer des tests faits chez des sujets ayant une glycémie normale comparativement à d'autres ayant une glycémie élevée. Soit le plateau sera différent, soit le delta le sera. Ainsi, on ne peut comparer des situations avec des stimuli différents.

Pour mesurer la sensibilité à l'insuline, la méthode de référence est le clamp euglycémique hyperinsulinémique, tel que décrit par DeFronzo et collaborateurs (95). La réalisation du clamp se fait par une infusion d'insuline à un taux supra physiologique constant combinée à une infusion de glucose à débit variable afin de maintenir la glycémie stable à une valeur proche de la normale ( $\approx 5,5$  mmol/L). Si la production hépatique de glucose est inhibée par l'infusion d'insuline, alors la quantité de glucose infusée sera le reflet de la sensibilité à l'insuline (96). Idéalement on devrait mesurer la production hépatique de glucose grâce à l'infusion préalable d'un traceur du glucose mais cela augmente encore le degré de complexité et surtout les coûts.

Les clamps sont toutefois difficiles à réaliser sur une large cohorte et sont donc faits principalement dans le cadre de protocoles de recherche avec des nombres réduits de patients.

#### **4.2 Indices dérivés de l'HGPO**

L'HGPO est utilisée en clinique pour déterminer le statut de tolérance au glucose. Moins lourd à réaliser que les clamps, il a été proposé d'utiliser des valeurs obtenues au

cours de l'HGPO pour estimer à la fois la sécrétion et la sensibilité à l'insuline (97). L'HGPO étant un test dynamique, il est important et utile d'évaluer conjointement la sécrétion et la sensibilité à l'insuline.

Pour évaluer la sécrétion d'insuline, Stumvoll et collaborateurs ont proposé qu'une évaluation distincte de la première et de la deuxième phases de sécrétion d'insuline serait plus pertinente qu'une évaluation de la sécrétion totale (reflétée par l'aire sous la courbe de l'insulinémie durant l'HGPO). Ils ont donc présenté des formules afin d'évaluer distinctement la première et la seconde phase de sécrétion d'insuline (98).

De nombreuses formules ont été proposées pour évaluer la sensibilité à l'insuline, utilisant différents paramètres dans le calcul. Certaines utilisent des valeurs de glycémie et d'insulinémie (99,100), d'autres intègrent d'autres paramètres que les valeurs de glycémie/insulinémie comme l'excrétion urinaire de glucose au cours du test (101) ou l'IMC (98). Stumvoll et collaborateurs, ont également proposé une nouvelle formule mathématique utilisant uniquement les valeurs à jeun et à 2-heures de la glycémie et de l'insulinémie et qui présente une bonne corrélation avec le clamp euglycémique hyperinsulinémique ( $r = 0,69$ ) (102).

Dans la mesure où de multiples indices ont été proposés à partir de l'HGPO et qu'aucun de ceux-ci n'a été validé ni spécifiquement pour la population FK, il nous est apparu prudent d'utiliser les indices proposés par Stumvoll & col (98,102). En effet cette équipe est la seule à avoir validé dans la même population (diabétique et normo tolérante au glucose) comparativement aux techniques de référence (clamp hyperglycémique et

clamp euglycémique hyperinsulinémique) des indices à la fois pour la sensibilité et la sécrétion tout en donnant accès à une évaluation de la première phase de cette dernière.

### **4.3 Indices obtenus à partir de prélèvements à jeun**

Deux indices sont bien validés dans l'évaluation de la sensibilité à l'insuline à partir de prélèvements à jeun : le HOMA (Homeostasis Model Assessment) et le QUICKI (Quantitative Insulin sensitivity Check Index) (103). Une autre formule dérivée du HOMA permet d'évaluer la fonction des cellules  $\beta$  (104). Ces indices n'utilisant que des prélèvements à jeun ont l'avantage d'être bien corrélés avec le clamp (105) et d'être facilement applicables dans des études épidémiologiques. Par contre, leur fiabilité est diminuée dans les cas de régime hypocalorique, où le patient n'est pas en état stable (2).

### **4.4 Autres techniques**

Plusieurs autres techniques ont été proposées. Parmi celles-ci, le « minimal model » décrit par Bergman est bien validé (106). Il s'agit d'une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse associée à une modélisation mathématique de la courbe de disparition du glucose (106,107). Cette méthode, plus simple que le clamp, présente toutefois certaines limites. Il peut y avoir de fréquentes erreurs de calcul puisqu'il s'agit d'un paramètre dérivé et ce test ne peut être employé chez des sujets diabétiques de type 1, puisqu'il suppose une sécrétion d'insuline résiduelle (106).

Une autre technique permet de mesurer et de déterminer au cours d'un même test la sensibilité et la sécrétion d'insuline. Il s'agit du clamp *Botnia* qui associe une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse (IVGTT) d'une heure suivie d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique de deux heures (108). L'IVGTT permet de mesurer la sécrétion d'insuline alors que le clamp permet de calculer la sensibilité à l'insuline. L'étude du groupe *Botnia* a démontré que la réalisation préalable de l'IVGTT ne modifiait pas le résultat de sensibilité à l'insuline obtenue lors du clamp. Ce type de test va probablement être couramment employé à l'avenir mais présente les mêmes inconvénients que ceux indiqués à propos du clamp euglycémique hyperinsulinémique ou de l'IVGTT. Le clamp *Botnia* sera donc difficile à réaliser sur une large cohorte et sera réalisé au cours de protocoles de recherche avec des nombres réduits de patients.

## 5. Objectifs de l'étude

Au sein d'une population fibrose kystique sans diabète connu, l'objectif principal de cette étude est :

1. Examiner le facteur le plus pertinent pour prédire un moins bon statut clinique

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

2. Investiguer la contribution relative du défaut de sécrétion d'insuline et de la résistance à l'insuline sur la tolérance au glucose
3. Identifier précocement les anomalies de la tolérance au glucose et d'établir la prévalence.

Un groupe contrôle d'âge et d'IMC similaires est aussi constitué.

### **III. ARTICLE**

**INCREASED GLUCOSE EXCURSION IN CYSTIC FIBROSIS AND IT'S  
ASSOCIATION WITH A WORSE CLINICAL STATUS**

**LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FIBROSE KYSTIQUE PRÉSENTENT UNE  
EXCURSION GLYCÉMIQUE EXCESSIVE QUI EST ASSOCIÉE À UN MOINS  
BON STATUT CLINIQUE**

## INCREASED GLUCOSE EXCURSION IN CYSTIC FIBROSIS AND IT'S ASSOCIATION WITH A WORSE CLINICAL STATUS

Myriam Costa<sup>1</sup>, Stéphanie Potvin<sup>1-2</sup>, Imane Hammana<sup>1</sup>, Arnaud Malet<sup>1</sup>, Yves Berthiaume<sup>2</sup>, Alphonse Jeanneret<sup>2</sup>, Annick Lavoie<sup>2</sup>, Renée Lévesque<sup>2</sup>, Joëlle Perrier<sup>2</sup>, Danielle Poisson<sup>1</sup>, Antony D. Karelis<sup>3</sup>, Jean-Louis Chiasson<sup>1</sup> & Rémi Rabasa-Lhoret<sup>1-3</sup>.

<sup>1</sup>Diabetes Research group, CHUM Research Center Hôtel-Dieu, Montreal QC, Canada.

<sup>2</sup>CHUM Cystic Fibrosis Clinic CHUM Hôtel-Dieu, Montreal QC, Canada.

<sup>3</sup>Metabolic Research Unit, Department of Nutrition, University of Montreal QC, Canada

**Running title: Glucose tolerance in cystic fibrosis**

**Keywords:**

Insulin sensitivity, First phase insulin secretion, diabetes, cystic fibrosis.

**Word count:** 3153

**Number of tables:** 3

**Number of figures:** 3

**Grants related to this publication:**

Dr. Rabasa-Lhoret is supported by a scholarship from the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec” (FRSQ).

Supported by start-up funds (#8200) from the fondation du centre hospitalier de l'Université de Montréal and by funds (#18636) from the Canadian cystic fibrosis foundation.

**Send correspondence and reprint requests to:**

Rémi Rabasa-Lhoret  
Division of Endocrinology  
Research Center, CHUM Hôtel-Dieu  
3850, Saint-Urbain St.  
Montréal, Québec, Canada H2W 1T7  
Tel: (514) 890-8000 / Ext. 14086  
Fax: (514) 412-7204  
E-mail: [REDACTED]

**ABSTRACT**

**Rational:** Abnormal glucose tolerance is a frequent co-morbidity in cystic fibrosis patients (CF), and is associated with a worse prognosis. However, the most pertinent factor(s) to predict the clinical status and the pathophysiology of glucose intolerance remain(s) unclear.

**Objectives:** (1) To investigate the relative contribution of insulin secretion defect and insulin resistance for glucose tolerance. (2) To examine the association between glucose tolerance categories, glucose excursion, insulin secretion and insulin resistance with CF clinical status.

**Methods:** Oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed in 114 consecutive CF patients not known to be diabetic as well as 14 controls similar for age and BMI. CF subjects were characterized for clinical status (i.e. pulmonary function).

**Results:** Abnormal glucose tolerance was found in 40% of patients with CF. Of these, 28% had impaired glucose tolerance (IGT) and 12% had new cystic fibrosis related diabetes (CFRD). Compared to control subjects, all CF patients were characterized by an increased glucose excursion (AUC) after the OGTT. While reduced first phase insulin secretion characterized CF, IGT and CFRD patients also present insulin resistance indicating that both mechanisms significantly contribute to glucose tolerance abnormalities. Increased glucose AUC and reduced first phase insulin secretion but not glucose tolerance categories were associated with a reduced pulmonary function (FEV<sub>1</sub>).

**Conclusion:** CF may be characterized by a reduced first phase insulin secretion. In addition, both insulin secretion defect and reduced insulin sensitivity contribute to glucose intolerance. Finally, early in the course of the disease, increased glucose AUC

and reduced first phase insulin secretion are better predictors of worse clinical status than conventional glucose tolerance categories.

**Word count abstract: 259**

## INTRODUCTION

Impaired glucose tolerance (IGT) and cystic fibrosis related-diabetes (CFRD), are the first co-morbidity in cystic fibrosis (CF) and their prevalence is increasing along with the improved survival of CF patients (1). CFRD is an important marker of a worsening prognosis with a higher mortality rate (1-3). Several studies have reported a decline in nutritional and pulmonary status 2 to 4 years before the diagnosis of CFRD (4). Based on the natural history of the disease, this could be due to the impaired glucose tolerance which precedes the development of CFRD (4). However, the pathophysiology of glucose intolerance in CF is poorly understood. Indeed, insulin secretion deficiency is believed to be the primary cause of CFRD, however, the contribution of insulin resistance remains controversial (3;5;6). Moreover, the relative contribution of insulin secretion defect and insulin resistance to both the glucose intolerance and the clinical status is unclear.

We hypothesised that both mechanisms, impaired insulin secretion and reduced insulin sensitivity, are involved in the development of glucose intolerance and that they would be associated with the deterioration of the clinical status in CF subjects. Therefore, the purpose of this study was (1) to investigate the relative contribution of insulin secretion defect and insulin resistance in the development of glucose intolerance and (2) to identify factors predicting clinical deterioration: glucose intolerance, glucose excursion, insulin secretion defect and/or insulin resistance in a large cohort of CF patient without known CFRD.

## **SUBJECTS & METHODS**

### **Subjects**

As part of an ongoing systematic screening program to detect CFRD, 114 consecutive CF patients were included in the study between February 2004 and October 2005. The protocol was approved by the Institutional Review Board of Centre hospitalier de l'Université de Montréal and all subjects signed a consent form. Male or female CF patients over 18 years of age were included in the study. Exclusion criteria were presence in the previous month of (1) exacerbation defined by: change in sputum production (volume, colour, consistency), new or increased haemoptysis, increased cough, increased dyspnea, malaise fatigue or lethargy, fever  $>38^{\circ}\text{C}$ , anorexia, sinus pain, a 10% decrease in  $\text{FEV}_1$  as shown by previously recorded value (each 3 months), intravenous antibiotic treatment and changes in chest sounds; (2) medication that interferes with glucose metabolism (i.e. oral or IV steroids, growth hormone, megestrol, etc.); (3) known diabetes; (4) fasting plasma glucose over 7.0 mmol/L or (5) pregnancy. Exacerbation was determined by a trained CF-pneumologist blinded to glucose values. Fourteen subjects with a normal glucose tolerance and without CF corresponding for sex, age and body mass index (BMI) were recruited as a control group.

### **Nutritional status**

Body weight was measured using an electronic scale (Tanita Corporation Arlington Heights, Illinois) and standing height using a wall stadiometer. Thereafter, body mass index ( $\text{BMI}$ ;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated. Biological evaluation of nutritional status included measurements of serum albumin as well as vitamin A and E using HPLC-RC reverse phase C 18.

**CF status**

Pulmonary function was measured using FEV<sub>1</sub> (L/sec) and % of FEV<sub>1</sub> predicted (Medgraphic 1870, St-Paul Minnesota). Genotype status was extracted from medical files. Pancreatic insufficiency was defined by current enzyme supplementation.

**Fasting biochemical dosages**

Inflammatory profile included complete blood count, plasma fibrinogen and C-reactive protein concentrations (Nephelometer, Beckman Cloutier Canada Inc). Glycated Haemoglobin (Immunoturbidimeter, ADVIA1650, Bayer health care diagnostics / Toronto, Ontario, Canada) was used as an index of blood glucose control in the previous months.

**Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)**

All subjects underwent a 2-hours OGTT. After an overnight fast, subjects ingested in less than 5 minutes a glucose solution: 1.75 g/kg of body weight with a maximum of 75 grams according to the guidelines of the American Diabetes Association (7). Blood samples were taken at 0, 30, 60, 90 and 120 minutes to measure plasma glucose and insulin concentrations. Plasma glucose level was determined immediately in duplicate with a Glucose Analyzer (Beckman, Fullerton California USA) (5). Insulin concentration was determined in duplicate using human specific insulin RIA (Linco Research, Inc. St-Charles MO USA). All new cases of CFRD were confirmed by a second OGTT within two months.

**Insulin secretion and insulin sensitivity assessment**

We used insulin and glucose values during the OGTT to evaluate insulin secretion and sensitivity. Numerous indices have been validated against the golden standard methods: hyperglycemic clamp for insulin secretion and euglycemic hyperinsulinemic clamp for

insulin sensitivity (8). We used the indices of Stumvoll, which have been validated for the first phase<sup>4</sup> and second phase<sup>5</sup> insulin secretion as well as insulin sensitivity<sup>6</sup> in both normal glucose tolerance and diabetic state (9;10).

### **Statistical analysis**

The data are expressed as the mean  $\pm$  SD. A one-way ANOVA was performed to analyze mean differences among the groups. When significant differences were found, a Dunnett post hoc test was performed to identify group differences. Significance was accepted at  $P < 0.05$ .

---

<sup>4</sup> Index for first phase insulin secretion :  $1283 + 1,829 \times \text{Ins}_{30} - 138,7 \times \text{Glucose}_{30} + 3,772 \times \text{Ins}_0$

<sup>5</sup> Index for second phase insulin secretion:  $287 + 0,04164 \times \text{Ins}_{30} - 26,07 \times \text{Glucose}_{30} + 0,9226 \times \text{Ins}_0$

<sup>6</sup> Index for insulin sensitivity :  $0,156 - 0,0000459 \times \text{Ins}_{120} - 0,000321 \times \text{Ins}_0 - 0,00541 \times \text{Glucose}_{120}$

## RESULTS

Five patients were excluded because of suspected infection and/or unconfirmed diabetes on the second OGTT and/or fasting hyperglycemia. Therefore, the results are derived from 109 patients. According to conventional criteria, patients were classified in 3 groups: normal glucose tolerance (NGT), impaired glucose tolerance (IGT) and diabetic (CFRD) (3;5). All control subjects had NGT. In the CF-population, glucose tolerance abnormalities affected 40% of the screened subjects with 28% having IGT and 12% new CFRD (Table 1). Although in the normal range value, CF patients without diabetes had a slight but significant increase of fasting plasma glucose compared to control subjects (Table 2). As previously reported, CFRD status is associated both with a high prevalence of  $\Delta F508$  mutation and a constant requirement for pancreatic enzyme supplementation (Table 1)(11;12). CF was associated with systemic inflammation as shown by the significant increase of fibrinogen compared to the control group. A trend for higher CRP levels was observed in the diabetes group. BMI, sex ratio (Table 1) and biochemical markers for the nutritional status (data not shown) revealed no significant differences between the groups.

Within normal range, both CF-NGT and IGT showed a significant 0.5% increase in HbA<sub>1c</sub> compared to control subjects. Subjects with CFRD had a further 0.6% increase in HbA<sub>1c</sub> compared to CF-IGT (Table 2). Within normal range, fasting and 2-hours plasma glucose levels in CF-subjects with NGT presented a significant increase in glucose excursion at 60 and 90 min compared to the control subjects (Figure 1). This was confirmed by a 41% increase of glucose area under the curve (AUC) compared with

control subjects (Table 2). The glucose AUC further increased in IGT (73%) and CFRD (117%).

There was no statically difference for insulin AUC during the OGTT between CF-patients groups as well as between CF-patients and controls subjects (Table 2). However, insulin secretion is a dynamic process in which first phase insulin secretion plays a major role to control postprandial glucose excursion (6;13;14). When insulin secretion was analyzed with the Stumvoll indices as first and second phase (9), it is obvious that CF-status was characterized by a major first phase defect with a further deterioration between CF-NGT and CFRD patients (Figure 2 and Table 2). However, for second phase insulin secretion, the differences were less consistent (Table 2). The insulin sensitivity index (10) was similar in the control subjects and CF- patients with NGT but was significantly decreased in those with IGT and CFRD (Table 2).

We also determined the disposition index, which reflects the ability of beta cells to compensate for insulin resistance (15). As shown in Figure 3, CF was associated with a major defect in first phase insulin secretion. Furthermore, reduced insulin sensitivity also contributed to glucose intolerance in CF-patients. Indeed, between CF-NGT and CFRD both first phase insulin secretion and insulin sensitivity were reduced by approximately 50% (Figure 3 and Table 2).

Based on the glucose tolerance categories, using the conventional criteria, there was no difference in clinical parameters (pulmonary function, weight, etc.) between CF-patients

groups as well as between CF-patients and controls subjects (Table 1). However, it was postulated that the increased glucose AUC, first phase insulin secretion defect and insulin resistance observed in the CF-population, could be better predictors of clinical status than the conventional glucose tolerance classification based on OGTT. To test this hypothesis, the CF-population was divided into quartiles based either on glucose AUC, first phase insulin secretion or insulin sensitivity indices. The higher glucose AUC quartile was associated with lower FEV<sub>1</sub> (-18.2%; P<0.05), a higher fibrinogen level (P<0.05) and a tendency for higher CRP (Table 3). While the lower insulin secretion quartile was associated with a significant FEV<sub>1</sub> reduction (-15.3%; P<0.05) (Table 3). On the other hand, when CF-subjects were divided into quartiles based on their insulin sensitivity indices, there was no difference in pulmonary function between the first and the fourth quartiles even if the latter had a higher CRP levels (Table 3). In all cases, significant difference was only reached for the comparison between extreme quartiles.

The breakout into quartiles demonstrated that the first quartile with the lower glucose AUC and the higher insulin sensitivity identify CF-patients with NGT (100 and 96% respectively). On the other hand, the fourth quartile with the highest glucose AUC and the lowest insulin sensitivity identified mostly CF-patients with glucose intolerance (IGT or CFRD; 86 and 92% respectively). However, 43% of patients included in the highest quartile of glucose AUC were not identified as CFRD patients, indicating that CF patients can have a large glucose excursion with a normal fasting and 2-hours plasma glucose (Table 3). The breakout into quartiles based on insulin secretion was less discriminatory, with 38.5% of NGT-CF patients in the lowest quartile, due to the fact that in CF-patients, first phase insulin secretion was already blunted (Table 3).

## DISCUSSION

This is a cross-sectional observational study on all eligible patients not known to be diabetic attending the CF-clinic over an 18-months period. Our results demonstrate numerous new findings potentially relevant for clinical practice. We confirm that the adult CF population is at very high risk for glucose intolerance and diabetes (16). The study also shows that CF-patients with normal glucose tolerance have an abnormally high glucose excursion in response to 75g glucose challenge (Figure 1 & Table 2). This could be due to the major first phase insulin secretion defect observed in CF patients. Furthermore, this increase in post-load plasma glucose is significantly associated with worse pulmonary function (Table 3). This suggests that abnormally high glucose excursion stimulates inflammation, which could be involved in the progression of glucose intolerance, and the deterioration of pulmonary function (Table 3).

Overall, 40% of the CF-patients tested had an abnormal glucose tolerance; of these, 31 (70%) had IGT and 13 (30%) had diabetes. These values underestimate the true prevalence since known diabetic and infected patients were not tested but are consistent with published data (17). Such high prevalence of abnormal glucose tolerance in this CF-population overemphasizes the importance of screening for glucose intolerance (5) using the OGTT since most patients had fasting plasma glucose below 6.1mmol/L (18-20). The use of the OGTT is further justified by the observation that even the patients with normal glucose tolerance already showed an abnormally high glucose excursion in response to the 75g glucose challenge (Figure 1 & Table 2). This would be totally missed if we had used only the 2-hours time points as recommended. By including the 30, 60 and 90 minute time-points, we were able to calculate glucose AUC. In CF-NGT

patients with a mean 2-hours plasma glucose of  $5.8 \pm 1.1$  mmol/L, the glucose AUC was 954.3 compared to 677.0 in the control group, a 41% increase ( $P < 0.0001$ ). Abnormality in glucose homeostasis was also suggested by higher fasting plasma glucose compared to control subjects ( $5.3 \pm 0.5$  versus  $5.0 \pm 0.6$ ;  $P < 0.05$ ) and higher HbA<sub>1c</sub> ( $0.054 \pm 0.004$  versus  $0.049 \pm 0.003$ ;  $P < 0.05$ ). (Table 2).

These observations strongly suggest that the current definition of diabetes based on the 2-hours plasma glucose post 75g glucose may not be the most accurate method for early detection of glucose tolerance abnormalities in CF. This has already been recently suggested by Dobson *et al.* (21) using continuous glucose monitoring. Results of that study suggest that abnormal glucose homeostasis is an early feature of CF. In line with these findings, we propose that in CF patients, screening of glucose intolerance should be performed using five time-points during an OGTT.

The most likely explanation for this excessive glucose excursion appears to be a major first phase insulin secretion defect already present in the CF-NGT group compared to control subjects (Figure 2 and Table 2). This observation confirms earlier reports in smaller groups of CF-patients using either the intravenous glucose tolerance test (IVGTT) or the hyperglycemic clamp (14;22). However, most of the previous publications in this field did not include a control group.

It is well established that beta cells defect is involved in the development of CFRD, however, the role of insulin resistance remains controversial. In fact, a number of studies using different methodologies have measured insulin sensitivity in patients with CF and

have reported it to be either normal (23;24), reduced (22;25-28) or increased (29;30). In the present study, there was a significant reduction in insulin sensitivity in the CF-patients with IGT and diabetes, but not in subjects with NGT compared to control individuals (Figure 3 & Table 2). To better understand the role of insulin resistance in the deterioration of glucose tolerance in patients with CF, we plotted insulin sensitivity against first phase insulin secretion in Figure 3. To maintain normal glucose tolerance there is a well described hyperbolic sensitivity-secretion relationship (15). That is, a reduction in insulin sensitivity is associated with an increase insulin secretion.

The disposition index is a graphical representation of this concept to evaluate the ability of the beta-cells to respond adequately to any degree of insulin resistance. This study demonstrates that while patients with NGT have a similar insulin sensitivity than the control group, their first phase insulin secretion is lower ( $P < 0.05$ ) (Table 2 and Figure 3). In patients with IGT, however, there was a reduction in insulin sensitivity ( $P < 0.05$  compared to Controls and CF-NGT), associated with a compensatory increased of the second phase insulin secretion in the absence of any additional change in the first phase insulin secretion (Table 2 and Figure 3). Finally, in patients with CFRD, there is a further reduction in both insulin sensitivity ( $P < 0.05$ ), first and second phases insulin secretion ( $P < 0.05$ ) (Table 2 and Figure 3). It can therefore be proposed that the first defect initiating deterioration in glucose homeostasis is a reduction in the first phase insulin secretion. This lower first phase will result in abnormally high glucose excursion despite a normal OGTT based on the 2-hours time points. The abnormally elevated glucose excursion could induce glucose toxicity (31) resulting in a reduction in insulin sensitivity and later a further impairment of insulin secretion leading to diabetes. In this

paradigm, both insulin secretion defect and reduced insulin sensitivity contribute to glucose intolerance.

Based on the standard OGTT using the 2-hours time points, despite a trend, there was no significant difference in pulmonary function between the patients with NGT, those with IGT and newly diagnosed CFRD (Table 1). These observations are somewhat different than those in the literature where diabetes was predictive of a worse pulmonary function degradation and an increased mortality rate (32). It was also shown that the treatment of diabetes in these patients was associated with an improvement in the clinical status (33-35). It is possible that this strong association is due to the fact that these studies included long standing CFRD, frequently presenting confounding factors such as malnutrition and infection (16;32;36;37). In the present study, only those patients who were not known to be diabetic were included. Therefore, the lack of association between the three glucose tolerance categories and pulmonary function could be due to the small number of patients with new CFRD (n = 13) or to the fact that other parameters are more relevant at these earlier stage of the disease. When the glucose excursion and the first phase insulin secretion were divided in quartiles, significant differences could be found between extreme quartiles. The quartile with the highest glucose excursion and the lower insulin secretion were significantly associated with a worse pulmonary function (Table 3). On the other hand, there was no relationship between insulin sensitivity and pulmonary function. The significant relationship between glucose excursion and decreased FEV<sub>1</sub> could imply that glucose toxicity plays a major role in the deterioration of both glucose tolerance and pulmonary function. It is tempting to propose that glucose excursion stimulates sub-clinical inflammation which could accelerate the deterioration in glucose

tolerance and pulmonary function. In fact, both in type 1 and type 2 diabetes, a negative correlation has already been reported between a higher HbA<sub>1c</sub> and more rapid FEV<sub>1</sub> deterioration (1). Finally, in the later stages, when insulin secretion defect reach a certain threshold, this could contribute to protein wasting (38-40) and thus to weight reduction described in long standing CFRD (16;32;36;37).

Our study has limitations: a cross sectional design, which precludes from definitive conclusion about causal and effect relationships. Insulin secretion and sensitivity were not directly measured from intravenous glucose tolerance test or hyperglycaemic clamp and euglycemic hyperinsulinemic clamp, but were evaluated from OGTT using validated indices (9;10). On the other hand, the OGTT allows us to evaluate in the same test four parameters: glucose tolerance status, glucose AUC as well as insulin sensitivity and secretion. The fact that we excluded known diabetics form the present work preclude the calculation of the true prevalence of glucose tolerance abnormalities but was important to avoid confounding factors to investigate the interrelationship between glucose tolerance abnormalities and clinical status. Finally, for the analysis based on quartiles, the significant level was reached only for the comparison between the first and the fourth quartiles. The absence of statistical dose-response effect increases the risk that confounding factors explain this relationship or that there is a threshold beyond which the relationship does not exist.

The present study confirms the high prevalence of abnormal glucose tolerance in patients with CF. Even subjects with normal glucose tolerance, already have a high

glucose excursion and a blunted first phase insulin secretion in response to an OGTT. Furthermore, this increased glucose excursion is significantly associated with worse pulmonary function. We propose that this could be due to sub-clinical inflammation triggered by repeated glucose excursion. These and other observations support the current recommendations for yearly OGTT-screening of the CF-population without fasting hyperglycaemia. The present study, however, would suggest that a 5 time-points OGTT should be performed and that the diagnostic criteria might be revised. This strategy might improve our ability to detect high risk patients and understand the underlying pathophysiology involved in the development of glucose intolerance. The early association of glucose tolerance abnormalities with a worse clinical status suggest that there is a therapeutic window to prevent CFRD as well as clinical deterioration associated with its occurrence. However, this should be confirmed in prospective observational cohorts and early intervention trials.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

We thank Annie Tardif for her technical assistance as well as Lise Coderre for helpful comments on this manuscript. Dr. Rabasa-Lhoret is supported by a scholarship from the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec” (FRSQ). This study was supported by start-up funds (#8200) from fondation du centre hospitalier de l’université de Montréal and by funds (#18636) from Canadian cystic fibrosis foundation.

## References

1. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 2005; 31(3 Pt 1):221-232.
2. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112(3):373-377.
3. UK cystic fibrosis trust diabetes working group. Management of cystic fibrosis related diabetes. Cystic fibrosis trust, editor. 2004. Bromley, Kent UK, Cystic fibrosis trust.
4. Schaedel C, de M, I, Hjelte L et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33(6):483-491.
5. Moran A, Hardin D, Rodman D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45(1):61-73.
6. Lombardo F, De Luca F, Rosano M et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(1):53-59.
7. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28 Suppl 1:S37-S42.

8. Costa M, Potvin S, Beauregard G, Rabasa-Lhoret R. Mesurer l'insulinorésistance en pratique quotidienne et en recherche. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2004; 9(16):455-460.
9. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W et al. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23(3):295-301.
10. Stumvoll M, Van Haeften T, Fritsche A, Gerich J. Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care* 2001; 24(4):796-797.
11. Cucinotta D, De Luca F, Scoglio R et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999; 88(4):389-393.
12. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329(18):1308-1313.
13. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J R Soc Med* 2004; 97 Suppl 44:26-35.
14. Tofe S, Moreno JC, Maiz 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(2):241-247.

15. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G. Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 2002; 51 Suppl 1:S212-S220.
16. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133(1):10-17.
17. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991; 118(5):715-723.
18. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311(7006):655-659.
19. Solomon MP, Wilson DC, Corey M et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142(2):128-132.
20. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J Pediatr* 2003; 142(2):97-99.
21. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004; 21(7):691-696.
22. 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(1):80-85.

23. Lanng 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 (Oxf)* 1994; 41(2):217-223.
24. Cucinotta D, De Luca F, Gigante A et al. No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(3):253-258.
25. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM. Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1995; 154(5):356-361.
26. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK. Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 130(6):948-956.
27. Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes* 1999; 48(5):1082-1087.
28. Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281(5):E1022-E1028.
29. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994; 43(8):1020-1026.
30. Ahmad T, Nelson R, Taylor R. Insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in cystic fibrosis. *Metabolism* 1994; 43(2):163-167.

31. Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R, Chiasson JL. Postprandial hyperglycemia: to treat or not to treat? *Diabete Metab* 2006; 32:105-111.
32. 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(3 Pt 1):891-895.
33. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr* 1994; 83(8):849-853.
34. Reisman J, Corey M, Canny G, Levison H. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. *Pediatrics* 1990; 86(3):374-377.
35. Rolon MA, Benali K, Munck A et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90(8):860-867.
36. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr* 1992; 151(9):684-687.
37. Koch C, Rainisio M, Madessani U et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32(5):343-350.

38. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes* 2001; 50(6):1336-1343.
39. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, McCoy KS, O'Dorisio TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64(4):608-614.
40. Chevalier S, Gougeon R, Kreisman SH, Cassis C, Morais JA. The hyperinsulinemic amino acid clamp increases whole-body protein synthesis in young subjects. *Metabolism* 2004; 53(3):388-396.

Table 1: Physical and biochemical characteristics of CF-patients and control subjects

	Controls	CF-patients		
		NGT	IGT	CFRD
Prevalence	---	60%	28%	12%
Sex M / F (n)	8 / 6	37 / 28	15 / 16	7 / 6
Age (years)	24.5 ± 3.8	27.2 ± 7.8	27.9 ± 8.3	28.5 ± 8.0
Weight (kg)	67.7 ± 9.6	60.2 ± 10.3	60.7 ± 11.6	59.2 ± 12.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 1.6	21.6 ± 2.9	21.5 ± 3.5	22.1 ± 3.7
Pancreatic enzyme <sup>Δ</sup>	0.00%	80.00%	83.87%	100.00%
FEV <sub>1</sub> (L/sec)	---	2.57 ± 0.79	2.64 ± 0.92	1.88 ± 0.76
% FEV <sub>1</sub>	---	72.06 ± 20.97	76.14 ± 22.33	54.62 ± 17.95
ΔF508 homozygous <sup>Δ</sup>	---	48%	43.5%	80%
ΔF508 heterozygous <sup>Δ</sup>	---	40%	43.5%	20%
Other genotype/unknown <sup>Δ</sup>	---	12%	13%	0%
CRP (mg/L)	1.88 ± 0.82	5.50 ± 5.23*	5.68 ± 6.25	8.79 ± 8.19*
Fibrinogen (g/L)	2.42 ± 0.50	3.03 ± 0.63*	3.03 ± 0.61*	3.17 ± 0.58*

\*: P &lt; 0.05 versus Controls

Δ: % patients

Table 2: Parameters of glucose homeostasis in CF-patients and controls subjects

	CF-patients			
	Controls	NGT	IGT	CFRD
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.0 ± 0.6	5.3 ± 0.5*	5.3 ± 0.5*	6.1 ± 0.5*†‡
HbA <sub>1c</sub>	0.049 ± 0.003	0.056 ± 0.004*	0.057 ± 0.005*	0.063 ± 0.006†
2h post OGTT plasma glucose (mmol/L)	4.7 ± 1.1	5.8 ± 1.1*	9.3 ± 0.8*†	13.9 ± 1.6*†‡
2h Glucose AUC	677.0 ± 136.5	954.3 ± 142.9**	1169.0 ± 111.1**∇	1480.0 ± 193.2**∇#
2h Insulin AUC	6496.93 ± 2818.87	5240.90 ± 3184.05	5445.77 ± 5142.76	3951.86 ± 1697.49
1 <sup>st</sup> phase insulin secretion index	1466.76 ± 541.70	645.30 ± 354.83*	576.90 ± 343.56*	307.28 ± 239.19*†‡
2 <sup>nd</sup> phase insulin secretion index	197.47 ± 63.6	149.54 ± 71.32*	181.02 ± 79.01†	124.05 ± 47.90*†‡
Insulin sensitivity index	0.093 ± 0.020	0.094 ± 0.014	0.071 ± 0.015*†	0.047 ± 0.013*†‡

\*: P < 0.05 versus Controls

\*\* : P < 0.0001 versus Controls

†: P < 0.05 versus CF-NGT

∇ : P < 0.0001 versus CF-NGT

‡: P < 0.05 versus CF-IGT

#: P < 0.0001 versus CF-IGT

Table 3: Differences between 1<sup>st</sup> and 4<sup>th</sup> quartiles for glucose AUC, first phase insulin secretion and insulin sensitivity indices

	2h glucose AUC		First phase insulin secretion index		Insulin sensitivity index	
	Q1	Q4	Q1	Q4	Q1	Q4
	<b>823.38</b>	<b>1464.11</b>	<b>990.16</b>	<b>142.39</b>	<b>0.106</b>	<b>0.047</b>
Prevalence (%)	100 / 0 / 0	14 / 29 / 57	74 / 22 / 4	38.5 / 19 / 42.5	96 / 4 / 0	8 / 38 / 54
NGT/IGT/CFRD						
Weight (kg)	58.4	61.3	63.3	58.7	60.1	61.0
FEV <sub>1</sub> (%)	77.25	59.04*	78.12	62.85*	71.92	66.33
CRP (mg/L)	4.15	7.96	6.82	7.23	3.78	8.60*
Fibrinogen (g/L)	2.8	3.3*	3.1	3.2	2.9	3.2

\* : P<0.05 versus Q1

## FIGURE LEGENDS

Figure 1: Plasma glucose values following a 1.75g/kg 2h-OGTT

- ◆ - : Control subjects; - \* - :CF normal glucose tolerance patients (CF-NGT);  
 - ■ - :CF impaired glucose tolerance patients (CF-IGT); - ▲ - :Cystic fibrosis related  
 diabetes (CFRD)

\*: P< 0.05 versus Controls

†: P< 0.05 versus CF-NGT

‡: P< 0.05 versus CF-IGT

Figure 2: Plasma insulin values following a 1.75g/kg 2h-OGTT

- ◆ - : Control subjects; - \* - :CF normal glucose tolerance patients (CF-  
 NGT); - ■ - :CF impaired glucose tolerance patients (CF-IGT); - ▲ - :Cystic fibrosis  
 related diabetes (CFRD)

\*: P< 0.05 versus Controls

†: P< 0.05 versus CF-NGT

Figure 3: Disposition index: Values for first phase insulin secretion index are adjusted  
 for insulin sensitivity index

◆ : Control subjects; \* : CF normal glucose tolerance patients (CF-NGT); ■ : CF  
 impaired glucose tolerance patients (CF-IGT); ▲ : Cystic fibrosis related diabetes  
 CFRD)

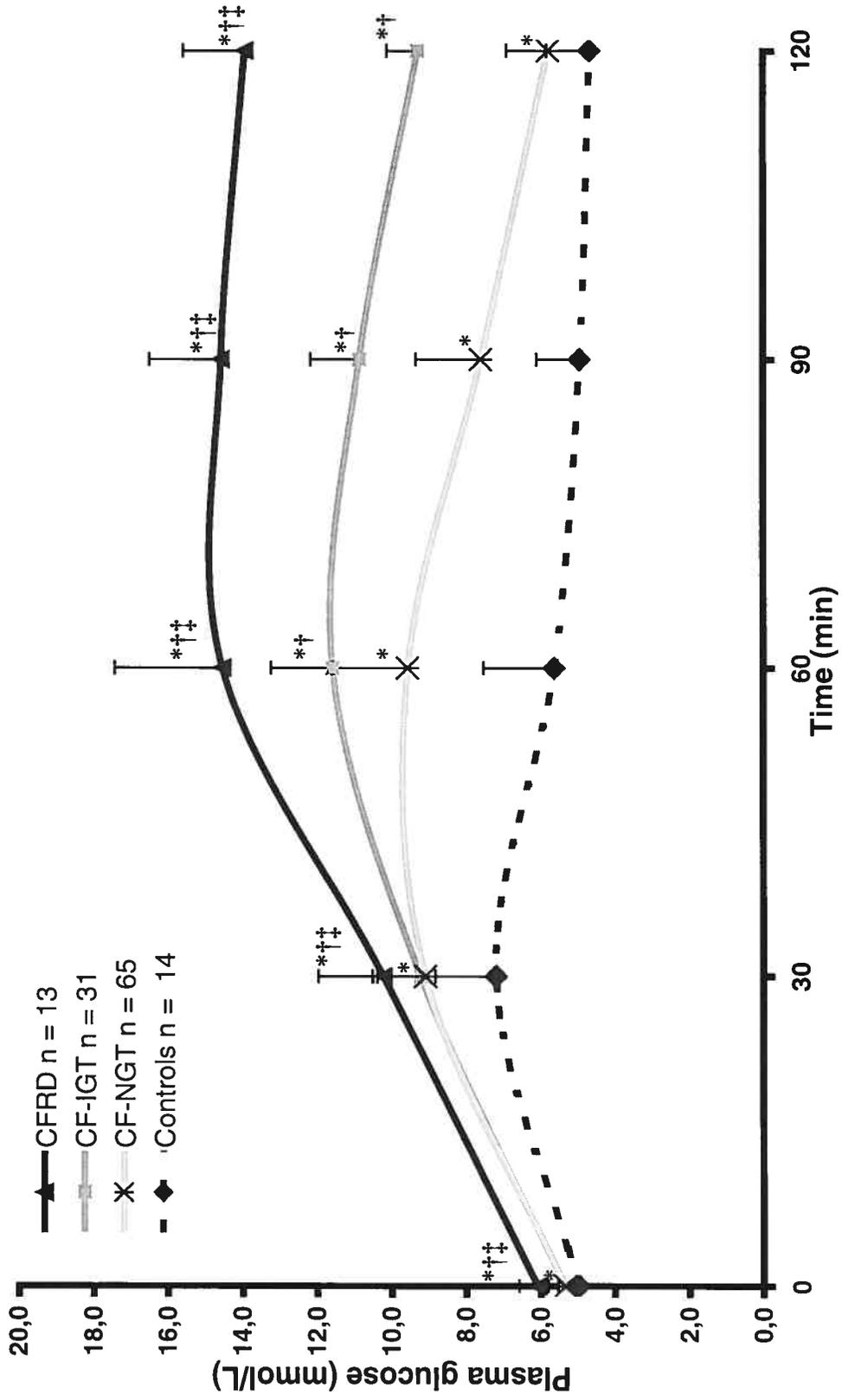


Figure 1

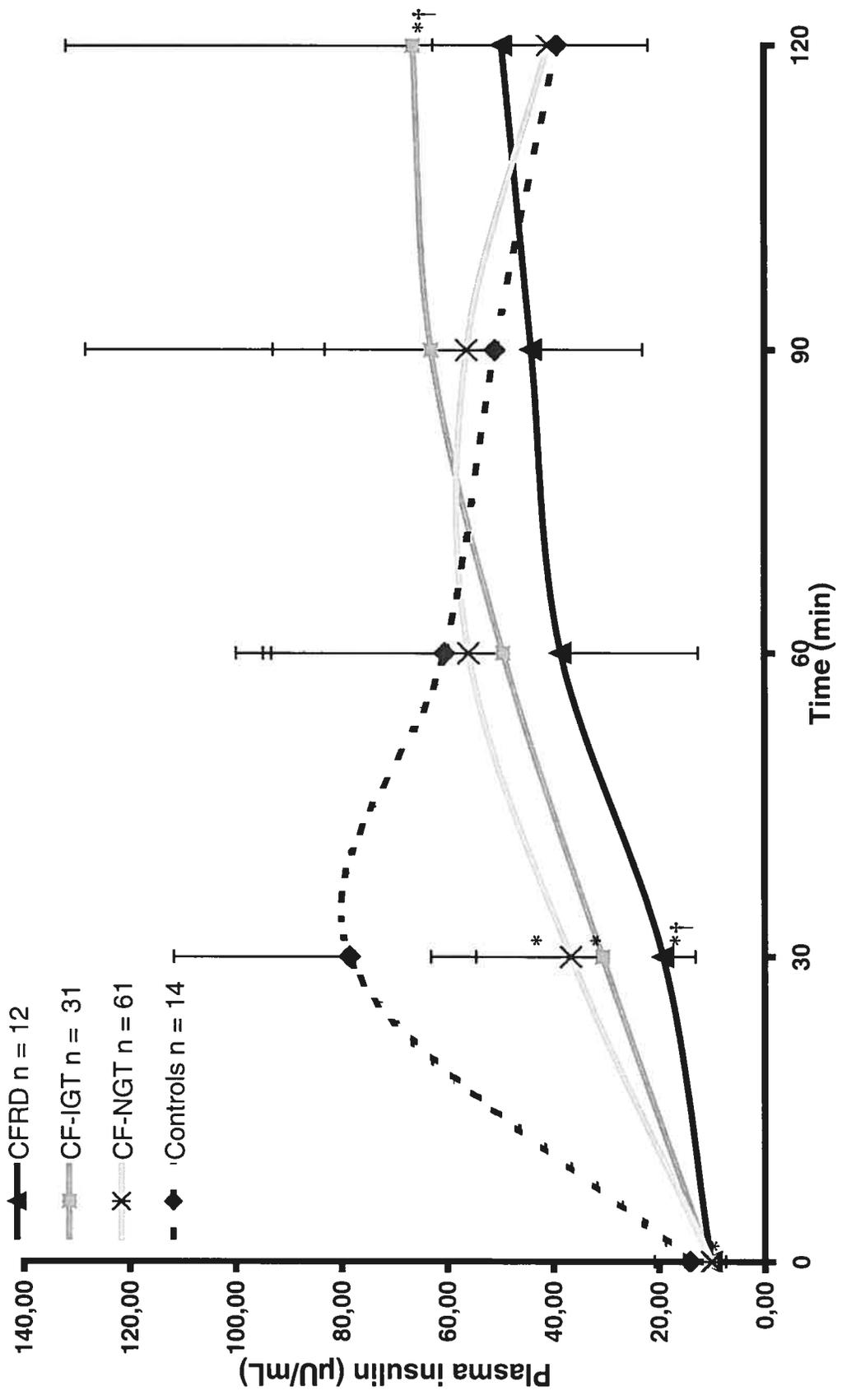
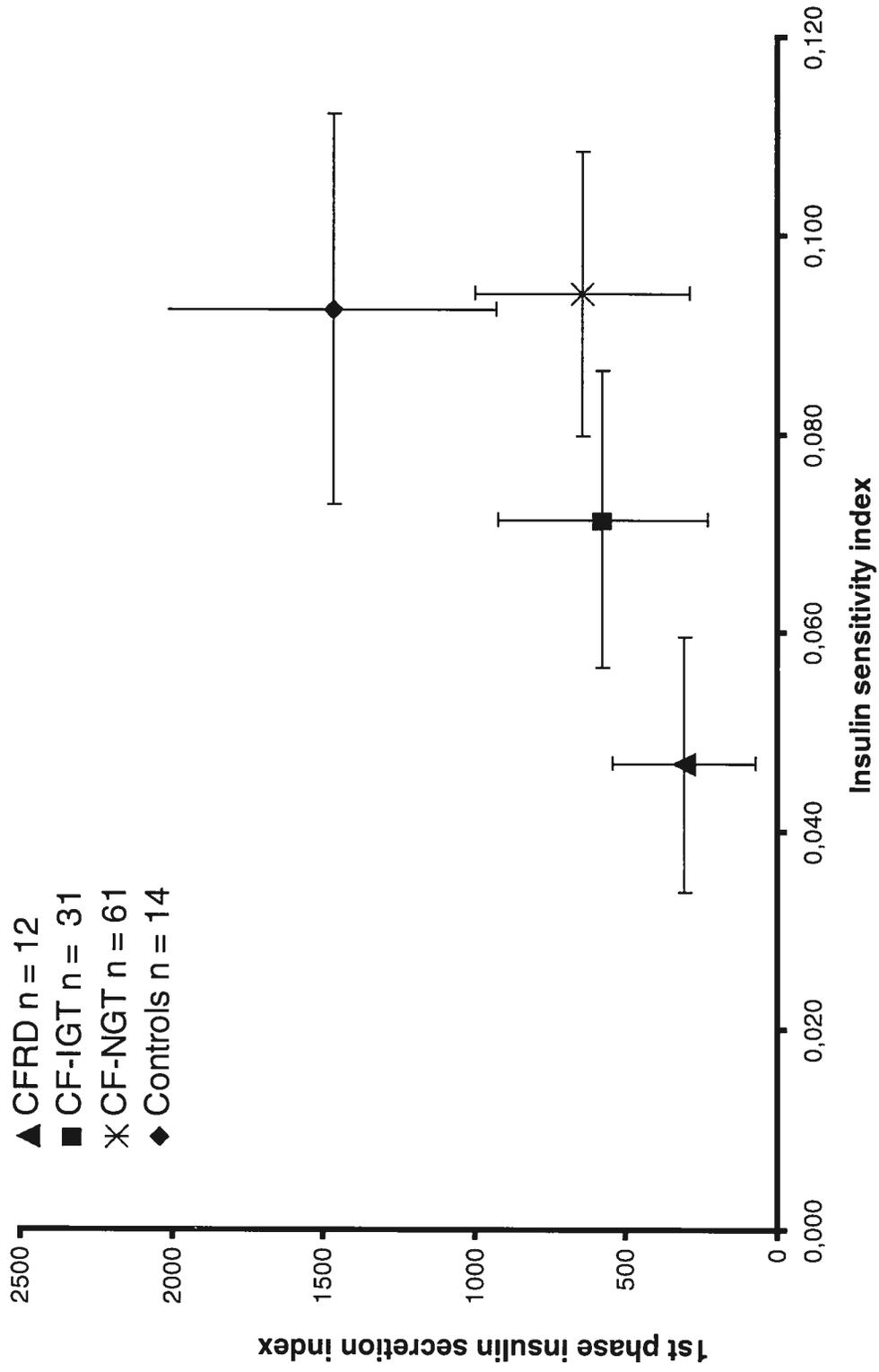


Figure 2



#### **IV. DISCUSSION :**

Nos résultats présentent plusieurs nouvelles données pouvant potentiellement être pertinentes en pratique clinique. Nous confirmons que la population FK est à haut risque de développer le diabète (88). Dans notre population, la prévalence des anomalies de la tolérance au glucose est élevée (40%) et cette valeur sous-estime la prévalence exacte puisque les patients déjà connus diabétiques n'étaient pas inclus dans l'étude. Une telle prévalence justifie une recommandation pour un dépistage régulier (4) et appuie l'importance de l'HGPO car la glycémie à jeun est normale chez les patients avec un nouveau diagnostic de DSFK (19,23,88). Si on replace ce résultat en perspective avec la revue de la littérature où il existe un débat quant à l'utilité de l'HGPO (section 3.8 page 39) il supporte le point de vue Européen suggérant une HGPO annuelle systématique, à l'opposé du point de vue américain où la stratégie de dépistage est basée sur la valeur d'une glycémie à jeun et/ou opportuniste (Figure H page 41). En effet, dans notre population, une stratégie basée sur la glycémie à jeun n'aurait pas permis d'identifier les 12 % de nouveaux cas de DSFK et les 28 % d'intolérance au glucose.

Les anomalies de l'excursion glycémique post-HGPO sont apparentes mêmes chez les sujets classés normo tolérants au glucose (FK-NGT). En effet, le groupe de FK-NGT présente une excursion glycémique anormale comparativement au groupe contrôle (Figure I et Figure 1 de l'article page 80). Malgré des valeurs normales à jeun et à 2-heures post-HGPO, les patients FK-NGT présentent une excursion majeure du glucose

dans l'intervalle, ce qui concorde avec une augmentation significative de l'HbA<sub>1c</sub>, un reflet validé de l'équilibre glycémique moyen des 2 à 3 mois précédents, comparativement aux sujets contrôles.

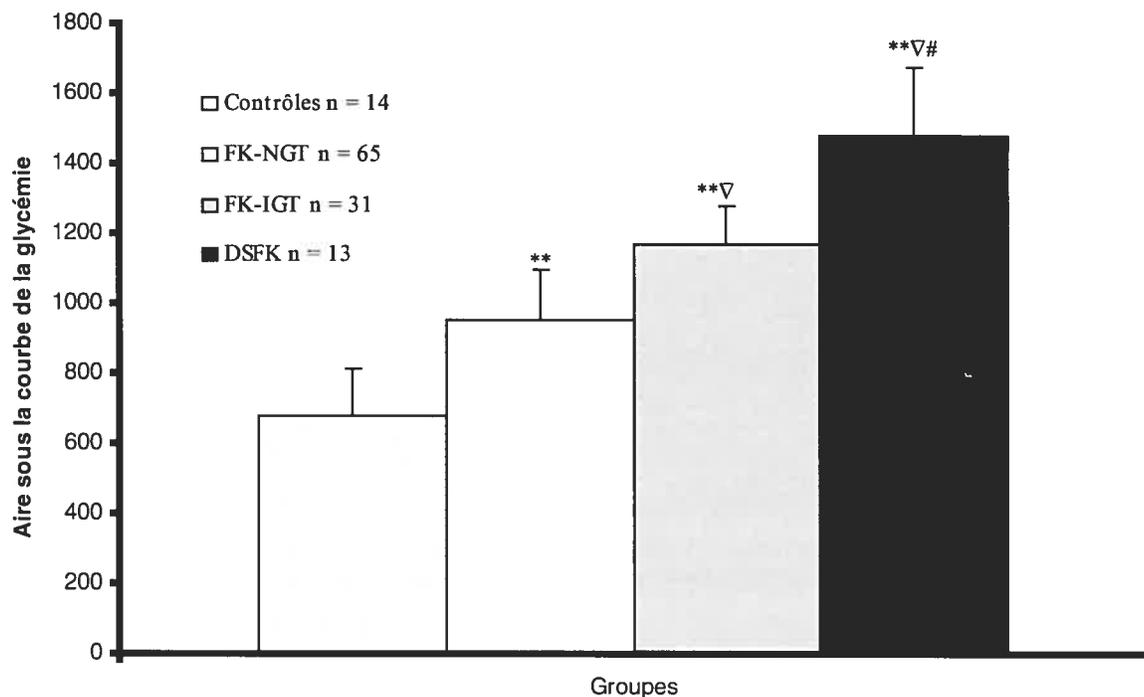


Figure I : Excursion glycémique (reflétée par l'aire sous la courbe de la glycémie, méthode trapézoïdale) des patients durant l'HGPO de 2h

\*\* : P < 0,0001 versus Contrôles

∇ : P < 0,0001 versus FK-NGT

# : P < 0,0001 versus FK-IGT

Nos résultats confirment les données obtenues utilisant un enregistrement continu de la glycémie « continuous glucose monitoring system ou CGMS » (86) et soulèvent la possibilité que la définition classique du diabète pourrait être discutable dans la fibrose kystique. Ainsi, le fait que 43% des patients (14% NGT + 29% IGT) du quartile de l'excursion glycémique la plus élevée (reflétée par le calcul de l'aire sous la courbe) ne sont pas diabétiques indique que les patients FK peuvent avoir une excursion

glycémique importante, malgré une glycémie à jeun et à 2-heures de l'HGPO normales (Tableau 3 de l'article page 78). Il est possible que les particularités du DSFK justifient une définition spécifique qui à l'opposé de celle utilisée pour le diabète de type 1 et de type 2 ne se base pas seulement sur le risque de complication spécifique (ex : rétinopathie diabétique) mais englobe aussi les relations entre l'équilibre glycémique et la morbidité (perte de poids ou de fonction pulmonaire) ou encore la mortalité.

L'explication pour cette excursion glycémique plus importante semble être un défaut majeur de la première phase de sécrétion d'insuline, déjà présent chez les patients FK-NGT comparativement aux sujets contrôles (Tableau 2 de l'article page 77). Nos résultats confirment, dans une large population de patients comparés à des sujets contrôles, les données obtenues avec le test de tolérance au glucose intraveineux (IVGTT) ou le clamp hyperglycémique dans des plus petits échantillons (83,109). L'incapacité à produire une première phase de sécrétion d'insuline entraînerait, du moins en partie, l'augmentation de l'excursion glycémique observée.

D'autre part, une importante controverse est présente sur l'importance et le rôle de la diminution de la sensibilité à l'insuline chez les patients FK, laquelle a été rapportée comme étant normale (81,82), diminuée (72,77,78,83,84) ou même augmentée (79,80). Nos données suggèrent qu'une tolérance anormale au glucose serait associée à une réduction de la sensibilité à l'insuline (Tableau 2 de l'article page 77). Bien que la différence de la sensibilité à l'insuline soit statistiquement significative mais modeste en valeurs absolues, elle prend son importance lorsque la sécrétion est ajustée pour la sensibilité (Figure 3 de l'article page 82).

Le « Disposition Index – DI » est une représentation graphique de ce concept afin d'évaluer la capacité des cellules  $\beta$  à répondre adéquatement à n'importe quel degré de résistance à l'insuline. Pour maintenir une tolérance normale au glucose, il y a une relation hyperbolique sensibilité-sécrétion qui est bien décrite (110). Une réduction de la sensibilité à l'insuline (exemple : obésité, sédentarité, glucocorticoïdes, infection, etc.) est associée à une augmentation de la sécrétion afin de maintenir une tolérance normale au glucose (Figure II). La représentation consiste à construire un graphique où l'axe des x correspond à la sensibilité et l'axe des y à la capacité de sécrétion de l'insuline. Un sujet sensible à l'insuline (partie droite de l'axe des x) n'aura besoin que d'une faible capacité de sécrétion (partie inférieure de l'axe des y) pour maintenir une tolérance normale au glucose. Inversement, un sujet résistant à l'action de l'insuline (partie gauche de l'axe des x) aura besoin d'une importante capacité de sécrétion de l'insuline (partie supérieure de l'axe des y) pour maintenir cette même tolérance normale au glucose. Si un sujet développe un certain degré de résistance à l'insuline sans pouvoir ajuster de façon proportionnelle sa capacité de sécrétion, alors il développera dans un premier temps une intolérance au glucose (anomalies modérées) puis si la résistance et/ou le défaut de sécrétion d'insuline s'aggravent, il y aura une transition vers le diabète (Figure II).

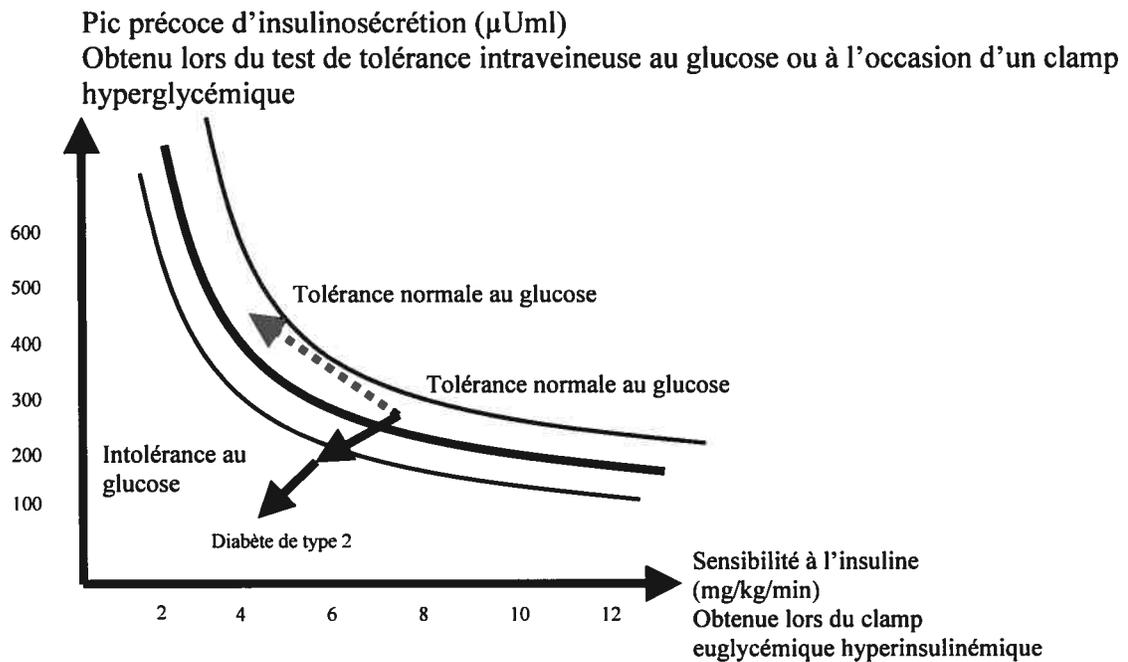


Figure II : Relation hyperbolique sensibilité-sécrétion d'insuline : tant qu'un patient peut compenser la résistance à l'insuline par une sécrétion accrue, sa tolérance demeurera normale (flèche pointillée). Dans le cas contraire, il développera une intolérance au glucose, puis un diabète (flèches pleines). (Tiré de Costa & al., *STV*, 2004)

En utilisant cet indice pour évaluer à la fois la sécrétion et la sensibilité à l'insuline, il est possible de confirmer que la population FK est caractérisée par un défaut majeur de sécrétion d'insuline. Combinée à ce défaut de sécrétion, une réduction de la sensibilité à l'insuline est associée à la dégradation de l'homéostasie du glucose (Figure III).

Ainsi, dans la population FK, la relation sécrétion-sensibilité n'est plus hyperbolique, mais plate, indiquant une incapacité des cellules  $\beta$  à compenser pour la dégradation de la sensibilité à l'insuline. Chez les patients FK-NGT, la sensibilité à l'insuline est comparable à celle des sujets contrôles. Seule une réduction de la première phase de

sécrétion d'insuline est présente. Par contre, chez les patients FK-IGT, la sensibilité à l'insuline est réduite, de même que la première phase de sécrétion d'insuline, mais la deuxième phase de sécrétion d'insuline est par contre augmentée comparativement aux patients FK-NGT. Finalement, chez les patients DSFK, une réduction additionnelle de la sensibilité à l'insuline est présente, de même qu'une réduction à la fois de la première et de la deuxième phases de sécrétion d'insuline (Tableau 2 de l'article page 77 et Figure III). Au total, comme dans le diabète de type 2 mais avec des contributions relatives différentes, un défaut de sécrétion et un défaut de sensibilité à l'insuline sont impliqués dans la survenue du DSFK.

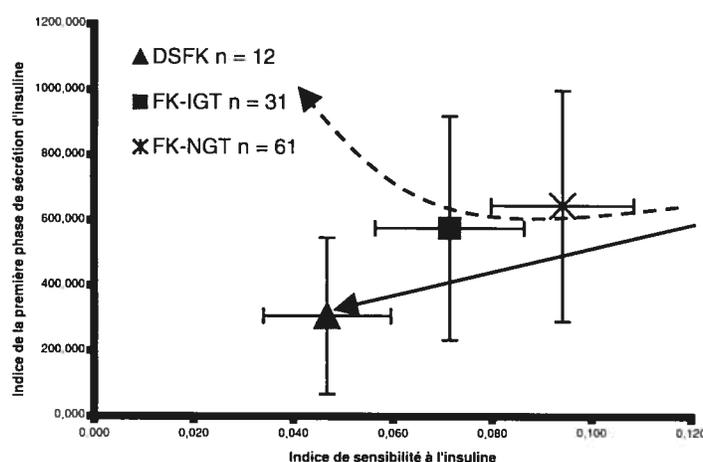


Figure III : Relation entre la première phase de sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline chez les patients FK de la présente étude. La flèche pointillée représente la situation théorique (compensation d'une réduction de la sensibilité par une sécrétion accrue d'insuline), alors que la flèche pleine représente la situation observée durant l'HGPO (impossibilité à compenser).

Ce patron devra être confirmé à l'occasion du suivi prospectif de la cohorte que nous avons établie. Dans une perspective de prévention du DSFK, nos résultats suggèrent que,

tant l'amélioration de la sensibilité à l'insuline<sup>7</sup> que la prévention de la dégradation de la sécrétion de l'insuline<sup>8</sup> pourraient être la cible d'une intervention.

Le diabète secondaire à la FK est associé à la fois à un risque de complications microvasculaires (ex :. rétinopathie) et à une plus mauvaise condition clinique, incluant une réduction du poids et de la fonction pulmonaire ainsi qu'un mauvais pronostic avec une augmentation très significative de la mortalité (3,41). Par contre, la majorité des études qui ont démontré cette association ont inclus des patients DSFK de longue date, ce qui peut rendre l'interprétation difficile, puisque ces patients présentent fréquemment des facteurs confondants comme la dénutrition et les infections (3,24,42,44,45). À l'opposé, notre travail ne révèle pas association significative entre la catégorie de la tolérance au glucose et le statut clinique (Tableau 1 de l'article page 76). Il convient de souligner que notre étude a inclus uniquement des patients DSFK nouvellement diagnostiqués contrairement aux études antérieures. Dans notre travail, une réduction du VEMS de 17,44% est observée chez les patients DSFK comparativement aux patients FK-NGT (Tableau 1 de l'article page 76). L'absence d'association significative dans notre cohorte est peut-être due au petit nombre de patients DSFK dépistés (n = 13). En effet, lors d'un suivi prospectif les patients qui présentaient à l'inclusion une intolérance au glucose ou un DSFK ont vu leur fonction pulmonaire chuter plus rapidement que celle des sujets initialement FK-NGT (45). L'association entre un statut clinique moins bon et les anomalies de la tolérance au glucose interviendraient donc beaucoup plus tôt dans l'évolution de la maladie que ce qui a été rapporté précédemment.

---

<sup>7</sup> programme d'exercice ou intervention pharmacologique par biguanides ou thiazolidinediones

Par exemple, Milla *et al.* ont rapporté une variation du VEMS pour les patients DSFK de -2,44% par an comparativement à 0,17% par an pour les patients FK-NGT, les patients FK-IGT ayant une dégradation comprise entre ces deux valeurs (45). De plus, une autre petite étude sur 14 patients a suggéré que les patients initialement FK-NGT qui développent ensuite un DSFK présentent une dégradation plus rapide de leur fonction pulmonaire que les patients qui restent normo tolérants au glucose (24). Le fait qu'au moment du diagnostic d'un DSFK, un traitement de l'hyperglycémie permette une amélioration de la fonction pulmonaire et souvent une prise de poids suggère fortement que le diabète n'est pas un simple marqueur de la gravité de la FK mais qu'il joue un rôle direct dans la dégradation clinique (21,47,48).

De façon concordante avec les données suggérant que la classification usuelle des catégories de la tolérance au glucose pourrait ne pas s'appliquer à la FK (86), nos résultats suggèrent que d'autres modes de classification (ex : basée sur l'AUC de la glycémie) seraient plus pertinents pour détecter précocement un moins bon statut clinique.

Ainsi, une classification illustrant l'importance de l'excursion glycémique post HGPO basée sur l'aire sous la courbe (AUC) du glucose met en évidence de façon précoce une réduction de la fonction pulmonaire ainsi qu'une inflammation<sup>9</sup> sub-clinique plus importante chez les patients classés dans le quartile supérieur de l'AUC de la glycémie

---

<sup>8</sup> thiazolidinediones ou majoration des taux de GLP-1 par injection d'un analogue ou prise d'un inhibiteur de l'enzyme DPP-IV

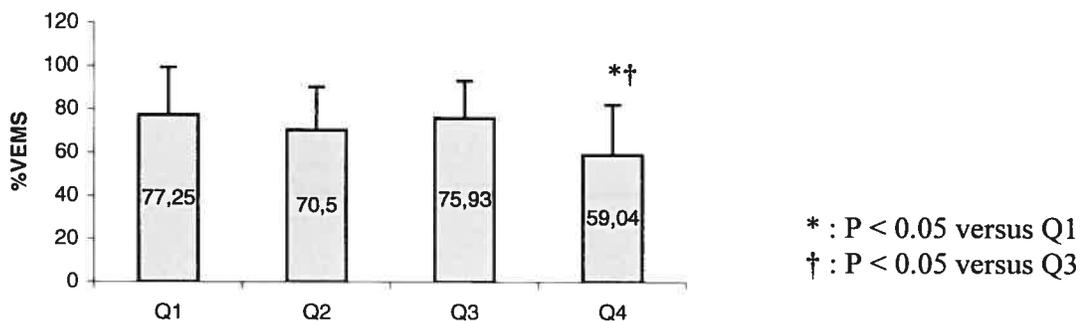
comparativement au quartile inférieur (Tableau 3 de l'article page 78 et Figure IV a). De même, si on classe les patients en fonction des quartiles de la première phase de sécrétion d'insuline, les patients ayant les anomalies les plus importantes présentent eux aussi une réduction de la fonction pulmonaire comparativement à ceux qui ont la sécrétion la moins altérée (Figure IV b ). Par contre, il n'existe pas de différence pour la fonction pulmonaire si on classe les patients en fonction des quartiles de sensibilité à l'insuline (Figure IV c) alors que cette classification indique une différence significative pour l'inflammation sub-clinique<sup>10</sup> (Figure V)

---

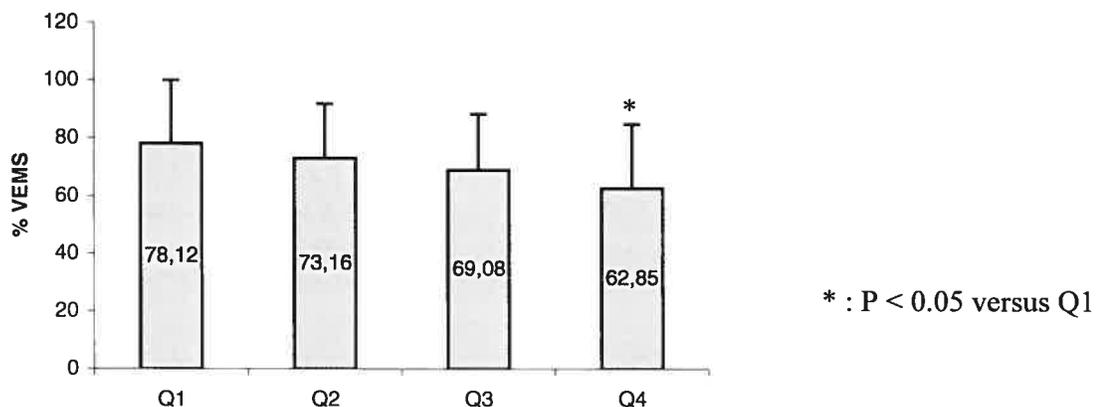
<sup>9</sup> Fibrinogène

<sup>10</sup> CRP

## a) Quartiles de l'AUC de la glycémie



## b) Quartiles de la première phase de sécrétion de l'insuline



## c) Quartiles de la sensibilité à l'insuline

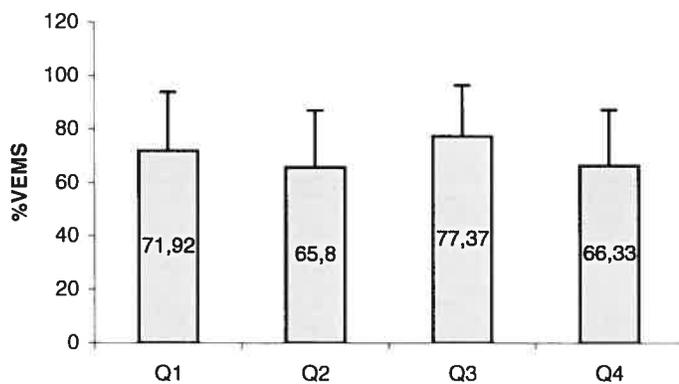
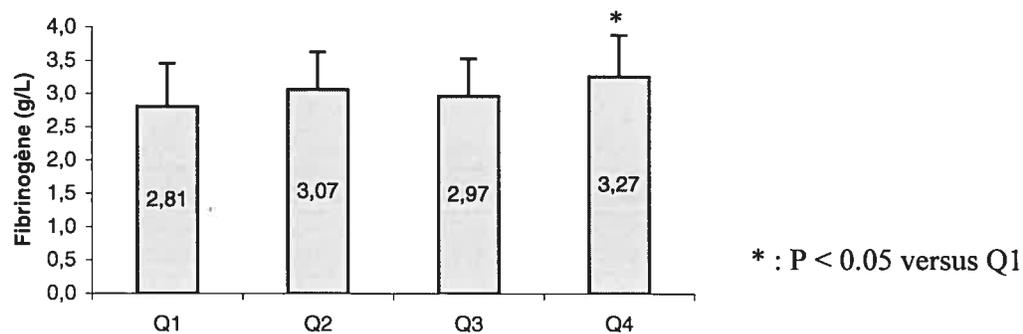


Figure IV : Valeurs du VEMS selon un classement par quartiles

- Classification en quartiles de l'AUC de la glycémie (où Q1 représente l'excursion glycémique la moins importante)
- Classification en quartile de la première phase de sécrétion de l'insuline (où Q1 représente la sécrétion la plus importante)
- Classification en quartiles de la sensibilité à l'insuline (où Q1 représente la sensibilité la plus élevée)

## a) Quartiles de l'AUC de la glycémie



## b) Quartiles de la sensibilité à l'insuline

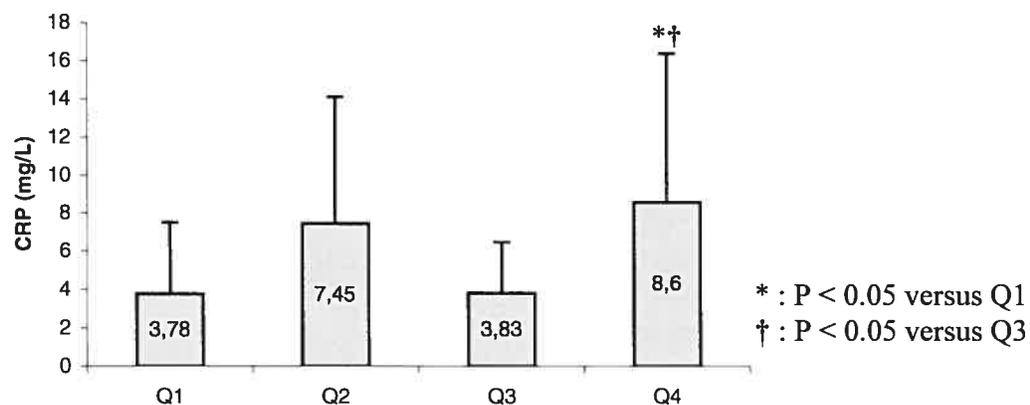


Figure V : Valeurs des paramètres d'inflammation selon une classification en quartiles

- Classification en quartiles de l'AUC de la glycémie (où Q1 représente l'excursion glycémique la moins importante)
- Classification en quartiles de la sensibilité à l'insuline (où Q1 représente la sensibilité la plus élevée)

Le fait de retrouver une atteinte du VEMS à la fois chez les patients présentant une excursion glycémique importante et une atteinte plus marquée de la première phase de sécrétion d'insuline est attendu puisque celle-ci est un déterminant majeur de l'excursion glycémique post-prandiale ou post HGPO (111). Par contre, aucune différence de poids n'est observable entre les patients FK, quelle que soit la classification (tolérance, excursion glycémique, sécrétion d'insuline) (Tableau 3 de l'article page 78). Cela suggère que dans la fibrose kystique, une détérioration inexpliquée de la fonction pulmonaire (reflétée par une réduction du VEMS) doit encore plus qu'une perte de poids inexpliquée inciter à dépister un DSFK à l'aide de l'HGPO.

Il est important de souligner qu'une classification des patients basée sur les quartiles de l'AUC de la glycémie ou encore de la première phase de sécrétion de l'insuline isole des groupes de patients très différents de ceux identifiés avec la classification usuelle employée pour la tolérance au glucose. Par exemple dans le quartile supérieur de l'AUC de la glycémie, 43% (14% FK-NGT et 29% FK-IGT) des patients ne rencontrent pas les critères diagnostic du DSFK. Si ce concept est validé au cours d'étude prospectives il sera important de voir si une valeur isolé de la glycémie par exemple au temps 60 ou 90 min de l'HGPO (Figure 1 de l'article page 80) aura un sensibilité suffisante.

Notre étude ne permet toutefois pas de mettre en évidence de mécanismes expliquant la relation entre une plus grande excursion glycémique ou une moindre sécrétion d'insuline et un statut clinique moins bon. Néanmoins, il est possible d'émettre des hypothèses. En effet, tant dans le diabète de type 1 que de type 2, il existe une relation entre

l'importance de l'hyperglycémie et la réduction du VEMS (112) (40) ou encore le risque d'infection ce qui pourrait expliquer la relation entre l'aire sous la courbe de la glycémie et la réduction du VEMS. Des études in vitro démontrent que l'hyperglycémie majore le stress oxydatif et l'inflammation ce qui pourrait favoriser la résistance à l'insuline (phénomène de glucotoxicité), l'apoptose des cellules  $\beta$  mais aussi activer le système ubiquitine protéasome (113). Dans les deux premiers cas, cela favorise la dégradation de la tolérance au glucose alors que dans le dernier, il peut y avoir un effet sur la fonction pulmonaire puisque le système ubiquitine protéasome est la voie majeure de dégradation des protéines et que l'insuline contrôle directement ce système au niveau de la transcription. De plus, l'inflammation chronique est un phénomène de la réduction de la fonction pulmonaire dans la FK qui est bien identifié (46). La réduction de la première phase de sécrétion de l'insuline pourrait, elle aussi, favoriser un catabolisme élevé des protéines, puisqu'elle est essentielle pour maintenir un équilibre adéquat entre synthèse et dégradation (114). La glucotoxicité, en générant une inflammation, une résistance à l'action de l'insuline et en favorisant l'apoptose des cellules  $\beta$  pourrait donc jouer un rôle, à la fois dans la dégradation de la tolérance au glucose et dans la réduction de la fonction pulmonaire (49).

L'intérêt d'étudier la première phase de sécrétion de l'insuline avait été mis en évidence avec l'utilisation de tests plus précis tels que l'IVGTT (109,115) ou le clamp hyperglycémique (83,115), nous sommes néanmoins les premiers à l'avoir étudiée en utilisant l'HGPO. Traditionnellement, les auteurs ont utilisé un indice de sécrétion globale : l'aire sous la courbe de l'insulinémie obtenue au cours des 2 heures du test

pour aborder cette problématique. Par contre, lorsque nous utilisons ce paramètre, les résultats ne présentent aucune différence, tant entre les groupes de patients FK qu'avec les sujets contrôles. Cependant, lorsque la sécrétion d'insuline est divisée en première et seconde phases, les résultats sont beaucoup plus représentatifs de ce que l'on peut constater sur le graphique de l'insulinémie, ce qui indique que la première phase de sécrétion d'insuline est altérée chez les patients FK, peu importe leur statut de tolérance au glucose (Figure 2 de l'article page 81).

Le défaut de la première phase de sécrétion de l'insuline pourrait ainsi être une cible thérapeutique visant un but anabolique afin de prévenir la dégradation de la fonction pulmonaire via son action sur le métabolisme protéique. Ainsi, ce qui est considéré comme un effet secondaire important lors de la mise sous insuline des patients diabétiques de type 2, la prise de poids, devient ici un élément souhaité.

D'un autre côté, améliorer la sensibilité à l'insuline pourrait mener à l'amélioration de la tolérance au glucose (Figure 3 de l'article page 82). Il a déjà été démontré que des interventions de mode de vie (perte de poids, exercice) ou pharmacologiques telles que la metformine, les thiazolidinediones (Rosiglitazone® ou Pioglitazone®) ou l'acarbose réduisent le risque de conversion de l'intolérance au glucose vers le diabète de type 2 (116). Or, toutes ces mesures améliorent la sensibilité à l'insuline, ce qui permet probablement de préserver la sécrétion d'insuline résiduelle.

Dans la prévention du DSFK, il est primordial de garder en mémoire que la perte de poids n'est pas une chose à recommander, mais comme dans le diabète de type 2 il est

possible d'envisager des interventions qualitatives : répartition des glucides, glucides à indice glycémique bas, éviter la glucolipotoxicité<sup>11</sup>, exercice ou encore intervention pharmacologique visant à améliorer la sensibilité à l'insuline. On peut aussi envisager que dans le cadre du traitement de la FK la prévention de la malnutrition, le traitement énergique des surinfections et l'utilisation prudente des médications favorisant la résistance à l'insuline (ex : corticostéroïdes) puissent aussi avoir un effet favorable.

Notre étude comporte des limites : une étude transversale ne permet pas d'établir de lien de cause à effet entre l'excursion glycémique ou le défaut de la première phase de sécrétion d'insuline et la fonction pulmonaire. Également, la sécrétion et la sensibilité à l'insuline n'ont pas été mesurée directement (avec l'IVGTT ou le clamp euglycémique hyperinsulinémique), mais ont été évaluée avec des indices validés à partir de l'HGPO (98,102). L'HGPO permet par contre d'évaluer quatre paramètres au cours du même test : le statut de tolérance au glucose, l'excursion glycémique, la sécrétion et la sensibilité à l'insuline. Le fait d'avoir exclu de la présente étude les diabétiques déjà connus ne permet pas de calculer la prévalence exacte des anomalies de la tolérance au glucose. Par contre, il était important d'exclure ces patients pour étudier la relation entre les anomalies de la tolérance au glucose et le statut clinique tout en éliminant les facteurs confondants liés à une plus longue durée du diabète. De plus, le petit nombre de sujets nouvellement DSFK (n = 13) pourrait expliquer l'absence de relation significative entre les catégories de tolérance au glucose et la fonction pulmonaire. Finalement, dans l'analyse faite sur les quartiles, une différence significative était présente uniquement

---

<sup>11</sup> De façon encore plus importante que la glucotoxicité, l'effet combiné d'une excursion glucidique et lipidique (glucolipotoxicité) semble néfaste pour les cellules  $\beta$ .

entre le premier et le quatrième quartiles. L'absence d'un effet dose-réponse pour la réduction du VEMS augmente la probabilité que des facteurs confondants pourraient expliquer cette relation (Figure IV). En ce qui concerne l'inflammation, le fait que la relation soit retrouvée avec le fibrinogène dans le cas des quartiles de l'AUC de la glycémie et avec la CRP dans la cas des quartiles de sensibilité de l'insuline doit aussi inciter à la prudence (Figure V).

## V. CONCLUSION

Nous pensons que le dépistage systématique des anomalies de la tolérance au glucose en utilisant l'HGPO est important dans la prise en charge de la FK et devrait être fait conjointement à une évaluation de la première phase de sécrétion d'insuline et/ou à une mesure de l'AUC du glucose afin de détecter les patients à haut risque. Ces deux anomalies, qui sont inter-reliées, semblent être une caractéristique de la population FK et apparaissent plus pertinentes que la catégorie de tolérance au glucose chez les patients sans hyperglycémie à jeun. L'association d'une réduction de la première phase de sécrétion d'insuline et d'une augmentation de l'AUC du glucose avec un moins bon statut clinique suggère qu'il existe une fenêtre thérapeutique pour prévenir le DSFK ainsi que la détérioration clinique associée avec sa survenue. La pertinence de cette stratégie modifiant les indications de traitement actuelles attend les résultats d'études en cours testant l'hypothèse qu'un traitement précoce à l'insuline ou à des insulino-sécrétagogues (i.e. repaglinide) aurait un impact positif sur l'évolution naturelle de la FK. De plus, la prévention du diabète devrait viser à la fois la préservation de la sécrétion d'insuline et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Le suivi prospectif sur 4,5 années de la cohorte établie pour ce travail permettra de répondre à certaines questions soulevées dans ce mémoire.

## VI. RÉFÉRENCES

1. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, Levesque R, Chiasson J, Rabasa-Lhoret R: Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab* 31:221-232, 2005
2. Costa M, Potvin S, Beauregard G, Rabasa-Lhoret R: Mesurer l'insulinorésistance en pratique quotidienne et en recherche. *Sang Thrombose Vaisseaux* 9:455-460, 2004
3. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, Warwick WJ, Barbosa J, Wu SC, Klein DJ: Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 112:373-377, 1988
4. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, Brunzell C, Campbell PW, III, Chesrown SE, Duchow C, Fink RJ, Fitzsimmons SC, Hamilton N, Hirsch I, Howenstine MS, Klein DJ, Madhun Z, Pencharz PB, Quittner AL, Robbins MK, Schindler T, Schissel K, Schwarzenberg SJ, Stallings VA, Zipf WB, .: Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 45:61-73, 1999
5. Ratjen F, Doring G: Cystic fibrosis. *Lancet* 361:681-689, 2003
6. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR: Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 46:881-885, 1991
7. Riggs AC, Seaquist ER, Moran A: Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Curr.Opin.Pulm.Med.* 5:378-382, 1999
8. Hardin DS, Moran A: Diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 28:787-800, ix, 1999
9. Andreelli F, Girard J: Métabolisme énergétique et physiologie: Régulation de l'homéostasie glucidique. In *Traité de diabétologie*. Flammarion Médecine-Sciences ed. Grimaldi A, Ed. Paris, 2005, p. 22-40
10. Frier BM, Truswell AS, Shepherd J, De Looy A, Jung R: Diabète sucré, troubles nutritionnels et métaboliques. In *Médecine interne: Principes et pratique*. 18e Édition ed. Éditions Maloine, Ed. Paris, 2000, p. 471-542
11. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 28 Suppl 1:S37-S42, 2005

12. Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 115:485-491, 2005
13. Fontaine P, Vambergue A: Diabète au féminin: Diabète gestationnel. In *Traité de diabétologie. Médecine-Sciences Flammarion*, Ed. Paris, Grimaldi, A., 2005, p. 784-790
14. O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 40 Suppl 2:131-135, 1991
15. UK cystic fibrosis trust diabetes working group. Management of cystic fibrosis related diabetes. Cystic fibrosis trust. 2004. Bromley, Kent UK, Cystic fibrosis trust.
16. Moran A: Diagnosis, screening, and management of cystic fibrosis-related diabetes. *Curr.Diab.Rep.* 2:111-115, 2002
17. Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP: Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet.Med.* 20:425-436, 2003
18. Hardin D: The Diagnosis and Management of Cystic fibrosis Related Diabetes. *Endocrinologist* 8:265-272, 1998
19. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C: Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 311:655-659, 1995
20. Hardin, D. S., Cohen, R. M, Clark, J., Kriz, D., and Spears, S. Medical & nutritional management of cystic fibrosis related diabetes. 1-51. 2002. New Orleans, Louisiana, Cystic fibrosis foundation. 10-3-0020.
21. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C: Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* 83:849-853, 1994
22. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W: Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 133:10-17, 1998
23. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui LC, Pencharz P, Durie P, Sweezey NB: Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 142:128-132, 2003
24. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T, Messina MF, Crisafulli G, Wasniewska M, Valenzise M, Cucinotta D: Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. *Eur.J.Endocrinol.* 149:53-59, 2003
25. Hinds A, Sheehan AG, Machida H, Parsons HG: Postprandial hyperglycemia and pancreatic function in cystic fibrosis patients. *Diabetes Res.* 18:69-78, 1991

26. Cucinotta D, De Luca F, 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.* 88:389-393, 1999
27. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N.Engl.J.Med.* 329:1308-1313, 1993
28. Lanng S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Nerup J, Koch C: Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch.Dis.Child* 66:612-616, 1991
29. Cotellessa M, Minicucci L, Diana MC, Prigione F, Di Febraro L, Gagliardini R, Manca A, Battistini F, Taccetti G, Magazzu G, Padoan R, Pizzamiglio G, Raia V, Iapichino L, Cardella F, Grinzich G, Lucidi V, Tuccio G, Bignamini E, Salvatore D, Lorini R: Phenotype/genotype correlation and cystic fibrosis related diabetes mellitus (Italian Multicenter Study). *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 13:1087-1093, 2000
30. Braun J, Arnemann J, Lohrey M, Donner H, Siegmund T, Usadel KH, Badenhop K: No association between the deltaF508 cystic fibrosis mutation and type 2 diabetes mellitus. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 107:568-569, 1999
31. Castellani C, Quinzii C, Altieri S, Mastella G, Assael BM: A pilot survey of cystic fibrosis clinical manifestations in CFTR mutation heterozygotes. *Genet.Test.* 5:249-254, 2001
32. Stutchfield PR, O'Halloran SM, Smith CS, Woodrow JC, Bottazzo GF, Heaf D: HLA type, islet cell antibodies, and glucose intolerance in cystic fibrosis. *Arch.Dis.Child* 63:1234-1239, 1988
33. Lanng S, Thorsteinsson B, Pociot F, Marshall MO, Madsen HO, Schwartz M, Nerup J, Koch C: Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr.* 82:150-154, 1993
34. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK: Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics* 101:433-437, 1998
35. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS: Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes* 50:1336-1343, 2001
36. Holt TL, Ward LC, Francis PJ, Isles A, Cooksley WG, Shepherd RW: Whole body protein turnover in malnourished cystic fibrosis patients and its relationship to pulmonary disease. *Am.J.Clin.Nutr.* 41:1061-1066, 1985

37. Ward SA, Tomezsko JL, Holsclaw DS, Paolone AM: Energy expenditure and substrate utilization in adults with cystic fibrosis and diabetes mellitus. *Am.J.Clin.Nutr.* 69:913-919, 1999
38. Sandler M: Is the lung a 'target organ' in diabetes mellitus? *Arch.Intern.Med.* 150:1385-1388, 1990
39. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC: Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am.J.Med.* 103:504-513, 1997
40. Davis WA, Knudman M, Kendall P, Grange V, Davis TM: Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care* 27:752-757, 2004
41. Cystic fibrosis foundation. Cystic fibrosis foundation. Patient registry. Annual data report 2001. Cystic fibrosis foundation. 1-12. 2002. Bethesda, Maryland.
42. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C: Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur.J.Pediatr.* 151:684-687, 1992
43. Cucinotta D, Arrigo T, De Luca F, Di Benedetto A, Lombardo F, Scoglio R, Sferlazzas C, Magazzu G: Metabolic and clinical events preceding diabetes mellitus onset in cystic fibrosis. *Eur.J.Endocrinol.* 134:731-736, 1996
44. Koch C, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, Hodson ME, Mastella G, McKenzie SG, Navarro J, Strandvik B: Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 32:343-350, 2001
45. 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.* 162:891-895, 2000
46. Schaedel C, de M, I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfalt R, Lindblad A, Strandvik B, Wahlgren L, Holmberg L: Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. *Pediatr.Pulmonol.* 33:483-491, 2002
47. Reisman J, Corey M, Canny G, Levison H: Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: effect on survival. *Pediatrics* 86:374-377, 1990
48. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N, Czernichow P, Polak M: Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 90:860-867, 2001

49. Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R, Chiasson JL: Postprandial hyperglycemia: to treat or not to treat? *Diabete Metab* 32:105-111, 2006
50. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP: Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 118:715-723, 1991
51. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT: Understanding cystic-fibrosis-related diabetes: best thought of as insulin deficiency? *J.R.Soc.Med.* 97 Suppl 44:26-35, 2004
52. Dolan TF, Jr.: Microangiopathy in a young adult with cystic fibrosis and diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.* 314:991-992, 1986
53. Yung B, Landers A, Mathalone B, Gyi KM, Hodson ME: Diabetic retinopathy in adult patients with cystic fibrosis-related diabetes. *Respir.Med.* 92:871-872, 1998
54. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C: Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr.* 83:72-77, 1994
55. Sullivan MM, Denning CR: Diabetic microangiopathy in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 84:642-647, 1989
56. Oppenheimer EH: Glomerular lesions in cystic fibrosis: possible relation to diabetes mellitus, acquired cyanotic heart disease and cirrhosis of the liver. *Johns.Hopkins.Med.J.* 131:351-366, 1972
57. Allen JL: Progressive nephropathy in a patient with cystic fibrosis and diabetes. *N.Engl.J.Med.* 315:764, 1986
58. Spaide RF, Diamond G, D'Amico RA, Gaerlan PF, Bisberg DS: Ocular findings in cystic fibrosis. *Am.J.Ophthalmol.* 103:204-210, 1987
59. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB: Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N.Engl.J.Med.* 332:848-854, 1995
60. Schlesinger DM, Holsclaw DS, Fyfe B: Generalized atherosclerosis in a adult with cystic fibrosis and diabetes mellitus. *Pediatr.Pulmonol.* Suppl. 14:366A, 1997
61. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A: Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am.J.Clin.Nutr.* 75:1005-1011, 2002
62. Abdul-Karim FW, Dahms BB, Velasco ME, Rodman HM: Islets of Langerhans in adolescents and adults with cystic fibrosis. A quantitative study. *Arch.Pathol.Lab Med.* 110:602-606, 1986

63. Robert JJ, Mosnier-Pudar H: [Diagnosis and treatment of diabetes in adult patients with cystic fibrosis]. *Rev.Mal Respir.* 17:798-801, 2000
64. Lohr M, Goertchen P, Nizze H, Gould NS, Gould VE, Oberholzer M, Heitz PU, Kloppel G: Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch.A Pathol.Anat.Histopathol.* 414:179-185, 1989
65. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B: Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum.Pathol.* 15:278-284, 1984
66. Soejima K, Landing BH: Pancreatic islets in older patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus: morphometric and immunocytologic studies. *Pediatr.Pathol.* 6:25-46, 1986
67. 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* 81:1267-1272, 1996
68. Van Haren EH, Hopman WP, Rosenbusch G, Jansen JB, Van Herwaarden CL: Pancreatic morphology and function in adult patients with cystic fibrosis. *Scand.J.Gastroenterol.* 27:695-698, 1992
69. Wilmshurst EG, Soeldner JS, Holsclaw DS, Kaufmann RL, Shwachman H, Aoki TT, Gleason RE: Endogenous and exogenous insulin responses in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 55:75-82, 1975
70. Hamdi I, Green M, Shneerson JM, Palmer CR, Hales CN: Proinsulin, proinsulin intermediate and insulin in cystic fibrosis. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 39:21-26, 1993
71. Lanng S, Thorsteinsson B, Roder ME, Orskov C, Holst JJ, Nerup J, Koch C: Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 128:207-214, 1993
72. Holl RW, Heinze E, Wolf A, Rank M, Teller WM: Reduced pancreatic insulin release and reduced peripheral insulin sensitivity contribute to hyperglycaemia in cystic fibrosis. *Eur.J.Pediatr.* 154:356-361, 1995
73. Dobson L, Hattersley AT, Tiley S, Elworthy S, Oades PJ, Sheldon CD: Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch.Dis.Child* 87:430-431, 2002
74. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H: Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function. *Acta Endocrinol.(Copenh)* 118:357-364, 1988

75. Hanna A: Le diabète associé à la fibrose kystique. *Endocrinologie - Conférences scientifiques* 3:1-6, 2003
76. Mohan V, Alagappan V, Snehalatha C, Ramachandran A, Thiruvengadam KV, Viswanathan M: Insulin and C-peptide responses to glucose load in cystic fibrosis. *Diabete Metab* 11:376-379, 1985
77. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbough S, Seilheimer DK: Insulin resistance is associated with decreased clinical status in cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 130:948-956, 1997
78. Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK: Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes* 48:1082-1087, 1999
79. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, Kahn BB, Smith SA, Adams KS, Seaquist ER: Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 43:1020-1026, 1994
80. Ahmad T, Nelson R, Taylor R: Insulin sensitivity and metabolic clearance rate of insulin in cystic fibrosis. *Metabolism* 43:163-167, 1994
81. Lanng 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.(Oxf)* 41:217-223, 1994
82. Cucinotta D, De Luca F, Gigante A, Arrigo T, Di Benedetto A, Tedeschi A, Lombardo F, Romano G, Sferlazzas C: No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur.J.Endocrinol.* 130:253-258, 1994
83. 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* 79:80-85, 1994
84. Hardin DS, LeBlanc A, Marshall G, Seilheimer DK: Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 281:E1022-E1028, 2001
85. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME: Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax* 54:40-43, 1999
86. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT: Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet.Med.* 21:691-696, 2004
87. Allen HF, Gay EC, Klingensmith GJ, Hamman RF: Identification and treatment of cystic fibrosis-related diabetes. A survey of current medical practice in the U.S. *Diabetes Care* 21:943-948, 1998

88. Moran A, Milla C: Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: why should patients be screened? *J.Pediatr.* 142:97-99, 2003
89. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson M: Random blood glucose alone in the diagnosis of cystic fibrosis related diabetes. *Lancet* 349:619, 1997
90. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, Stallings VA: Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr.Res.* 40:578-586, 1996
91. Allen JR, McCauley JC, Selby AM, Waters DL, Gruca MA, Baur LA, Van Asperen P, Gaskin KJ: Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. *J.Pediatr.* 142:15-19, 2003
92. Stallings VA: Gender, death and cystic fibrosis: is energy expenditure a component? *J.Pediatr.* 142:4-6, 2003
93. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D: Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 125:1S-39S, 2004
94. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL: Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 22:667-673, 1999
95. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am.J.Physiol* 237:E214-E223, 1979
96. Bastard JP, Rabasa-Lhoret R: Explorations: Mesurer l'insulino-résistance. In *Traité de diabétologie. Médecine-Sciences Flammarion*, Ed. Paris, Grimaldi,A, 2005, p. 90-97
97. Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB, Jr., Wagenknecht LE, Stern MP, Haffner SM: Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 52:463-469, 2003
98. Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haefen T, Renn W, Gerich J: Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23:295-301, 2000
99. Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22:1462-1470, 1999

100. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, Llabre MM, Kumar M, Czarniecki EM, Schneiderman N, Skyler JS, Marks JB: Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)): comparison with other measures. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 47:177-184, 2000
101. Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A, Chayanunnukul W, Rattarasarn C, Geater A: Novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 88:1019-1023, 2003
102. Stumvoll M, Van Haefen T, Fritsche A, Gerich J: Oral glucose tolerance test indexes for insulin sensitivity and secretion based on various availabilities of sampling times. *Diabetes Care* 24:796-797, 2001
103. Bastard JP, Rabasa-Lhoret R, Maachi M, Ducluzeau PH, Andreelli F, Vidal H, Laville M: What kind of simple fasting index should be used to estimate insulin sensitivity in humans? *Diabetes Metab* 29:285-288, 2003
104. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
105. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maltrepierre C, Peyrat J, Chagne J, Vidal H, Laville M: Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 88:4917-4923, 2003
106. Bergman RN, Finegood DT, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr.Rev.* 6:45-86, 1985
107. Rabasa-Lhoret R, Laville M: [How to measure insulin sensitivity in clinical practice?]. *Diabetes Metab* 27:201-208, 2001
108. Tripathy D, Wessman Y, Gullstrom M, Tuomi T, Groop L: Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp. *Diabetes Care* 26:1395-1401, 2003
109. Tofe S, Moreno JC, Maiz L, Alonso M, Escobar H, Barrio R: Insulin-secretion abnormalities and clinical deterioration related to impaired glucose tolerance in cystic fibrosis. *Eur.J.Endocrinol.* 152:241-247, 2005
110. Bergman RN, Ader M, Huecking K, Van Citters G: Accurate assessment of beta-cell function: the hyperbolic correction. *Diabetes* 51 Suppl 1:S212-S220, 2002

111. Scheen AJ: Explorations: Évaluation de l'insulino-sécrétion. In *Traité de diabétologie*. Médecine-Sciences Flammarion, Ed. Paris, Grimaldi, A., 2005, p. 98-112
112. Boulbou MS, Gourgoulisanis KI, Petinaki EA, Klisiaris VK, Maniatis AN, Molyvdas PA: Pulmonary function and circulating adhesion molecules in patients with diabetes mellitus. *Can. Respir. J* 10:259-264, 2003
113. Rome S, Clement K, Rabasa-Lhoret R, Loizon E, Poitou C, Barsh GS, Riou JP, Laville M, Vidal H: Microarray profiling of human skeletal muscle reveals that insulin regulates approximately 800 genes during a hyperinsulinemic clamp. *J Biol Chem.* 278:18063-18068, 2003
114. Rafii M, Chapman K, Stewart C, Kelly E, Hanna A, Wilson DC, Tullis E, Pencharz PB: Changes in response to insulin and the effects of varying glucose tolerance on whole-body protein metabolism in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* 81:421-426, 2005
115. Rakotoambinina B, Delaisi B, Laborde K, Silly C, De Blic J, Lenoir G, Robert JJ: Insulin responses to intravenous glucose and the hyperglycemic clamp in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance. *Pediatr. Res* 36:667-671, 1994
116. Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R: The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinol.* 30:179-191, 2005