

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Doutorado em Endocrinologia pelo Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas: Endocrinologia

Raquel Eccel Prates Freiberg

**Perfil glicêmico em pacientes com fibrose cística e intervenção nutricional na
fase de pré-diabetes**

Porto Alegre

2021

Raquel Eccel Prates Freiberg

Perfil glicêmico em pacientes com fibrose cística e intervenção nutricional na fase de pré-diabetes

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Endocrinologia pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientadora: Dra. Ticiane da Costa Rodrigues

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Eccel Prates Freiberg, Raquel
Perfil glicêmico em pacientes com fibrose cística e
intervenção nutricional na fase de pré-diabetes /
Raquel Eccel Prates Freiberg. -- 2021.
57 f.
Orientadora: Ticiania da Costa Rodrigues.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia,
Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. diabetes. 2. fibrose cística. 3. dieta de baixo
índice glicêmico. I. da Costa Rodrigues, Ticiania,
orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Raquel Eccel Prates Freiberg

Perfil glicêmico em pacientes com fibrose cística e intervenção nutricional na fase de pré-diabetes

Tese apresentada como requisito parcial à obtenção do título de doutora em Escolha a área da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Orientadora: Dra. Ticiania da Costa Rodrigues

Aprovada em:Porto Alegre,2 de fevereiro de 2021.

BANCA EXAMINADORA:

Dra. Mariana Zorrón Mei Hsia Pu
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Dr. André Nathan Costa
Universidade de São Paulo - USP

Dra. Nutri. Juliana Mauri
Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP

Dra. Leticia Schewerz Weinert (suplente)
Universidade Federal de Pelotas - UFPEL

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido, Victor, meu grande incentivador, e à minha filha Martina, motivo de todo meu esforço.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, primeiramente, à minha família, principalmente aos avós que destinaram seu tempo ajudando para que eu pudesse me dedicar aos estudos.

Ao meu marido que sempre possibilitou e incentivou que esse sonho acontecesse.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa pelas trocas, sugestões e apoio nos momentos difíceis.

Aos professores pneumologistas do ambulatório de fibrose cística, pela oportunidade de realização de trabalho e compartilhamento de conhecimento.

À minha orientadora, que ao longo dos anos foi mais que uma professora, soube ver não só o conhecimento técnico, mas dificuldades emocionais que envolvem o trabalho do aluno.

Obrigada a todos.

RESUMO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva. A patologia pulmonar é a característica central da FC, levando a várias consequências como a desnutrição e baixa massa óssea. O diabetes relacionado à fibrose cística (DRFC) é a comorbidade mais prevalente nestes pacientes e com alto índice de mortalidade. Objetivos: Avaliar o impacto das alterações glicêmicas no estado nutricional e declínio da função pulmonar de pacientes com FC que acompanham no Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Como segundo objetivo, avaliar a resposta glicêmica após aconselhamento nutricional através de uma dieta de baixo índice glicêmico em pacientes com pré-diabetes e FC. Métodos: esta defesa se divide em três capítulos: referencial teórico sobre o tema, um artigo de corte retrospectivo com todos os pacientes com FC em seguimento no HCPA, um segundo artigo realizado como um ensaio clínico randomizado (ECR). Resultados: No estudo retrospectivo, avaliamos um total de 175 pacientes, 59% apresentavam estado glicêmico alterado (classificados por qualquer alteração glicêmica). Estas alterações foram associadas com a piora da função pulmonar quando divididas pelos tercís da capacidade vital forçada (CVF) menor tercil <62%, status glicêmico alterado [n = 41 (71.9%); p = 0.03], hemoglobina glicada (HbA1c) [n = 35 (68.6%); p = 0.01] DM [n = 13 (22.8%); p = 0.01]. Para a volume expiratório em 1 segundo (VEF1) menor tercil <56%, status glicêmico alterado [n = 37 (66.1%); p = 0.001] HbA1c [n = 31 (64.6%, p = 0.001)]. No ECR foram avaliados 22 pacientes, encontramos uma associação do maior consumo de fibras e melhor controle glicêmico no grupo que recebeu a intervenção (n=10) e isso foi associado com melhor função pulmonar nestes pacientes. VEF1% diferença (IC95%) pré e pós-intervenção -0,90(-4,05 a 2,25) p=0,57 e -5,18(-9,94 a -0,42) p=0,03 e CVF% (IC95%) -3,26(-7,80 a 1,28) p=0,15 e -6,2(10,2 a -2,21) p=0,002.

Conclusão: As alterações glicêmicas estão associadas à piora da função pulmonar, bem como ao baixo peso. Uma dieta de baixo índice glicêmico com maior consumo de fibras pode ter efeito no controle da glicemia e estar associada com melhores desfechos pulmonares.

Palavras-chave: diabetes relacionada a fibrose cística, desnutrição, intervenção nutricional.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disease. Pulmonary pathology is the central feature of CF, leading to several consequences such as malnutrition and low bone mass. Diabetes related to cystic fibrosis (CFRD) is the most prevalent comorbidity in these patients and has a high mortality rate. Objectives: To assess the impact of glycemic changes on nutritional status and decline in lung function in CF patients who are followed up at the Pulmonology Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). As a second objective, to evaluate the glycemic response after nutritional counseling through a low glycemic index diet in patients with pre-diabetes and CF. Methods: this defense is divided into three chapters: theoretical framework on the topic, a retrospective article with all CF patients being followed up at HCPA, a second article carried out as a randomized clinical trial (RCT). Results: In the retrospective study, we evaluated a total of 175 patients, 59% had an altered glycemic status (classified by any glycemic alteration). These changes were associated with worsening lung function when divided by the tertiles of the forced vital capacity (FVC) lower tertile <62% altered glycemic status [n = 41 (71.9%); p = 0.03], glycated hemoglobin (HbA1c) [n = 35 (68.6%); p = 0.01] DM [n = 13 (22.8%); p = 0.01]. For 1-second expiratory volume (FEV1) lower tertile <56%, altered glycemic status [n = 37 (66.1%); p = 0.001] HbA1c [n = 31 (64.6%, p = 0.001)]. In the RCT 22 patients were evaluated, we found an association of higher fiber consumption and better glycemic control in the group that received the intervention (n = 10) and this was associated with better lung function in these patients. FEV1% difference (95% CI) before and after intervention -0.90 (-4.05 to 2.25) p = 0.57 and -5.18 (-9.94 to -0.42) p = 0, 03 and FVC% (95% CI) -3.26 (-7.80 to 1.28) p = 0.15 and -6.2 (10.2 to -2.21) p = 0.002. Conclusion: Glycemic changes are associated with worsening lung function, as well as with low weight. A low glycemic index diet with higher fiber consumption can have an effect on glycemic control and be associated with better pulmonary outcomes.

Keywords: diabetes related to cystic fibrosis, malnutrition, nutritional intervention.

SUMÁRIO

1 REFERENCIAL TEÓRICO	9
1.1 ASPECTOS NUTRICIONAIS E RECOMENDAÇÕES.....	10
1.2 DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA	11
1.3 TRATAMENTO DO DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA.....	13
2 JUSTIFICATIVA	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
CAPÍTULO I.	20
IMPACT OF GLYCEMIC ALTERATION AND NUTRITIONAL STATUS ON LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS	
CAPÍTULO II.....	23
A LOW-GLYCEMIC INDEX DIET IMPROVES GLYCEMIA IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE PRE-DIABETIC PHASE: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL	
ANEXO 1	54
NUTRITION GUIDELINES AND HEALTHY FOOD FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS	
ANEXO 2.....	56
FLOWCHART	
ANEXO 3.....	57
MAIN FOODS EATEN BY PATIENTS AND THEIR RESPECTIVE GLYCEMIC INDEX	

1 REFERENCIAL TEÓRICO

A fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, afetando aproximadamente 1 a cada 2.500 nascidos vivos. Atualmente quase 70.000 pessoas vivem com FC no mundo (1). No Brasil, estima-se que a incidência de fibrose cística seja de 1 a cada 10 mil nascidos vivos segundo dados do Ministério da Saúde, porém, apresenta diferenças regionais, com valores mais elevados nos estados da região Sul (2). Segundo registro brasileiro de 2017 o país conta com 5.138 mil casos de FC (2). A doença surge de mutações na proteína do gene CFTR (gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística) que está localizado no braço longo do cromossomo 7 e é responsável pelo controle do canal de sódio e íons de cloreto nas membranas celulares (3). Se caracteriza pela presença de secreções mucosas espessas e pegajosas em vários órgãos produtores de mucina, sendo esta a base patogênica da doença.

A patologia pulmonar é a característica central da FC, mas vários outros órgãos são frequentemente acometidos como o sistema gastrointestinal, o pâncreas (exócrino e endócrino) e o sistema reprodutivo, levando a várias consequências da doença como a desnutrição e a baixa massa óssea, entre várias outras (4).

Desde a descoberta do gene CFTR em 1989, foram identificadas 2.000 variantes diferentes, das quais aproximadamente 440 são causadoras de doenças. As mutações do CFTR são categorizadas em 5 grupos, dependendo da quantidade de proteína presente na membrana da superfície celular e o grau de funcionalidade (5). Em termos gerais, as mutações de classe I estão associadas a fenótipos mais graves e classe V mutações com fenótipos mais suaves. A mutação delta F508 é responsável por aproximadamente 90% da prevalência de mutações CFTR causadoras de doenças em populações caucasianas e é caracterizado por uma deleção de fenilalanina na posição 508 (6).

Nas últimas décadas os avanços no diagnóstico e as estratégias terapêuticas desenvolvidas têm elevado a expectativa de vida da doença que nos anos 60 não passavam de apenas 4 anos de idade (7). Dados *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* de 2019 mostram que a idade mediana de sobrevivência atual é de 39,6 anos(8). O aumento da longevidade na FC resultou em uma maior proporção de problemas médicos relacionados com a idade e com a progressão da doença, modificando as necessidades na assistência da saúde destes pacientes.

1.1 ASPECTOS NUTRICIONAIS E RECOMENDAÇÕES

Deficiências nutricionais na FC constituem um dos mais graves e difíceis desafios do tratamento (9). A má absorção dos nutrientes é predominantemente ocasionada pela disfunção pré-epitelial e decorre da rejeição de nutrientes não hidrolisados no lúmen intestinal pela insuficiente secreção pancreática (10). A piora no estado nutricional pode manifestar-se por diversas formas, entre as quais as mais comuns são: parada do crescimento, emagrecimento acentuado, deficiências nutricionais específicas, puberdade retardada e grande comprometimento da função pulmonar (11).

A meta do tratamento nutricional é alcançar o peso ideal para a altura, aumentar e equilibrar a ingestão energética, reduzir a má absorção e a má digestão e controlar a ingestão de vitaminas e minerais (12). Para tanto, o cuidado nutricional adequado deve incluir: terapia de reposição enzimática, dietas hiperenergéticas e hiperlipídicas, bem como a suplementação de micronutrientes (13). O tratamento nutricional deverá ser estabelecido após a avaliação antropométrica para avaliação do estado nutricional do paciente e de hábitos alimentares através de registros e recordatórios alimentar realizada por nutricionista experiente no acompanhamento e tratamento destes pacientes (2).

Com relação às necessidades energéticas, para compensar as carências comuns aos pacientes com fibrose cística, o tratamento nutricional deve incluir uma recomendação de ingestão que atinja 120% a 150% das necessidades diárias recomendadas (RDA) para energia (14). Em relação aos macronutrientes, a recomendação de lipídeos deve corresponder a 40% da distribuição diária do valor energético total (VET), enquanto as proteínas devem suprir 20% e os carboidratos em torno de 40% a 50% do VET (15). A suplementação de vitaminas e minerais faz parte da terapia nutricional. As vitaminas hidrossolúveis são bem absorvidas nos pacientes com FC, já as lipossolúveis não, devido à má absorção de gorduras (16). Estes pacientes estão mais suscetíveis a deficiências de vitaminas lipossolúveis A e D, tendo uma recomendação de suplementação de 4.000 a 10.000UI diárias para vitamina A e de 400 a 2000UI para vitamina D (16)(17). A intervenção nutricional deve ser a princípio com alimentos de alta densidade calórica. Entretanto, existem pacientes que, mesmo com o uso destes alimentos e da reposição enzimática correta, não conseguem manter um bom estado nutricional. Nestes casos, é necessária a introdução de suplementos energéticos administrados por via oral, enteral ou mesmo por ostomia(18).

Em relação ao impacto da intervenção nutricional precoce em pacientes com DRFC os estudos ainda são limitados (19)(20). O uso de nutrição enteral de baixo índice glicêmico (IG)

através de fórmulas tem demonstrado efeito na melhora da homeostase glicêmica (21). Em pacientes com DM 2 ou em outras formas do diabetes, dietas com baixo IG apresentam grande potencial no controle da glicemia e fazem parte das recomendações nutricionais (22). Em uma revisão sistemática em 2012, foi encontrado apenas dois estudos que avaliaram os efeitos do baixo IG da dieta no controle da glicemia e qualidade de vida em pacientes com FC (23). Recentemente um ensaio clínico randomizado associou o uso de dietas de baixo IG em crianças e adolescentes com melhora da glicemia e desfecho pulmonar (24).

1.2 DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA

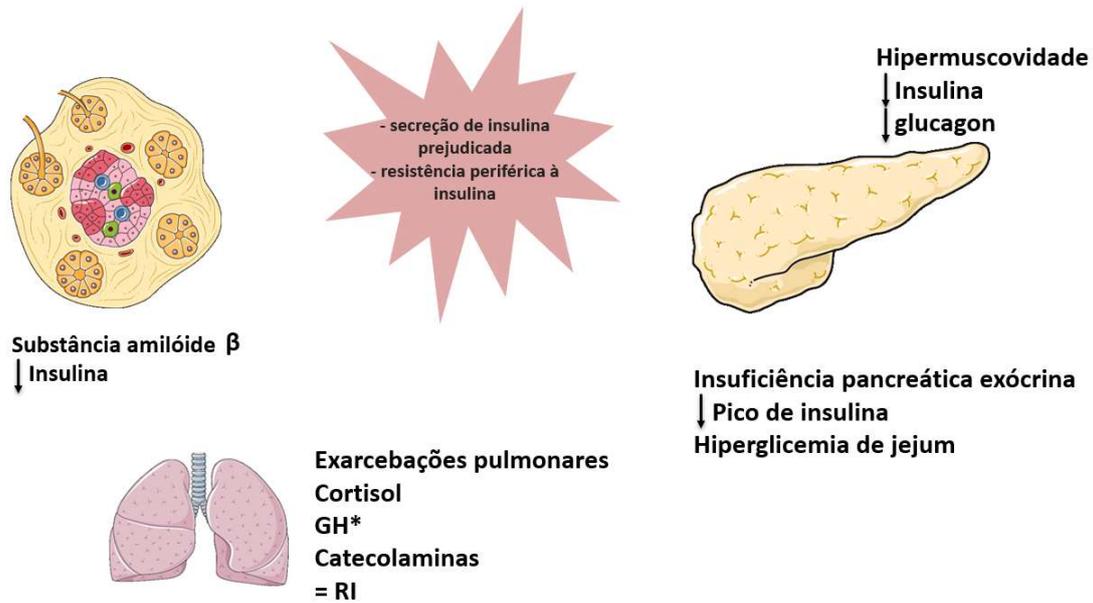
O diabetes relacionado à FC (DRFC) é a comorbidade mais comum desenvolvida pelos pacientes com FC, acometendo cerca de 35-40% dos pacientes adultos com FC (25)(2). Sua patogênese está associada à fibrose e à destruição pancreática, sendo mais frequente em indivíduos que apresentam insuficiência pancreática exócrina (26).

O DRFC está associado à diminuição da função pulmonar causada em parte pelo aumento da colonização dos pulmões por bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Pacientes com DRFC demonstraram ter até o dobro das exacerbações pulmonares em comparação com pacientes sem diabetes e FC(8).

Níveis elevados de glicose induzem acidificação líquida da superfície das vias aéreas nos deficientes em CFTR. Isso resulta em um aumento na produção de lactato e é ainda mais exacerbado pela colonização por *P. aeruginosa* (27).

O DRFC compartilha características clínicas do diabetes melito tipo 1 e tipo 2 (DM1 e DM2, respectivamente), mas é considerada uma classificação distinta de diabetes. Consistente com DM1, os pacientes são deficientes em insulina, magros e adolescentes ou adultos jovens no momento do diagnóstico; no entanto, DRFC não é uma condição auto-imune. Apresenta modesta resistência à ação da insulina, o que é comum ao DM2 (25).

Figura 1 - Fisiopatologia do DRFC



Nota: GH hormônio do crescimento. RI: resistência a insulina.

Fonte: Elaborada pela autora

Os distúrbios da glicose em pacientes com FC geralmente se iniciam com uma hiperglicemia pós-prandial, seguida por intolerância à glicose oral sem hiperglicemia em jejum e, finalmente, diabetes com hiperglicemia em jejum, tanto que se utiliza estas classificações na FC (28). A deficiência de insulina e a hiperglicemia resultantes, pioram o estado nutricional destes pacientes. Há uma perda de massa magra corporal devido ao estado catabólico causado pela deficiência de insulina, o que leva a um consumo de gordura e proteínas e afeta também a função pulmonar (12). A deficiência de insulina promove uma deterioração clínica nessa população e não somente um metabolismo anormal da glicose (29). A terapia com insulina nestes pacientes parece estar associada a melhora do estado nutricional e consequente função pulmonar e diminuição de mortalidade (30), contudo, não existe consenso de qual melhor momento para iniciar o uso de insulina.

A *American Diabetes Association* recomenda o controle glicêmico por meio da coleta de glicemia ao acaso, principalmente após as refeições, glicemia de jejum e complementação com o teste de tolerância oral à glicose (TTOG) (14).

A triagem sistemática para o DRFC é recomendada principalmente após os 10 anos de idade(2) . Os valores de diagnóstico são: para hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$, glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, TTG ≥ 200 mg/dL em 120 minutos ou glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL (14).

A hiperglicemia de jejum pode estar presente o tempo todo (DRFC crônica) ou somente em situações de descompensação aguda (DRFC intermitente), como em infecções e exacerbação pulmonar, ocasionando flutuações glicêmicas (31).

Tabela 1 - Valores de referência para diagnóstico do DRFC

TESTE	GLICOSE	DIAGNÓSTICO	CONDUTA
Glicemia capilar ao acaso (qualquer horário)	<200mg/dL	Inespecífico	TTOG anual a partir dos 10 anos ou se sintomas
	≥200mg/dL	Risco DRFC	TTOG
Glicemia de jejum	<100mg/dL	Normal	TTOG anual a partir dos 10 anos ou se sintomas
	100-125mg/dL	Glicemia de jejum alterada	TTOG
	≥126mg/dL	DRFC	Insulina
TTOG	120min. < 140mg/dL	Normal	TTOG anual a partir dos 10 anos ou se sintomas
	120min. 140-199mg/dL	Intolerância a glicose	TTOG anual a partir dos 10 anos ou se sintomas
	Tempos intermediários (30, 60,90) >200mg/dL	Glicemia indeterminada (risco para DRFC)	TTOG anual a partir dos 10 anos ou se sintomas
	120min. ≥140mg/dL	DRFC	Insulinoterapia

Fonte: Adaptada de *Cystic Fibrosis Foundation* 2015

1.3 TRATAMENTO DO DIABETES RELACIONADA À FIBROSE CÍSTICA

A terapia com insulina é o tratamento mais comumente usado para DRFC. Estudos demonstram que os pacientes com FC se beneficiam do tratamento com insulina, para manutenção de peso e com melhores desfechos pulmonares e mortalidade (32)(33). Porém não há resultados consistentes que o tratamento também deve ser feito para aqueles com outras desordens glicêmicas. Sabe-se do efeito negativo da fase pré-diabética e da piora na função pulmonar nesses pacientes, por isso sugere-se o início precoce da insulina devido seus efeitos anabólicos(34). Entretanto, o momento preciso não está completamente definido.

As diretrizes da *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) recomendam a insulina como o tratamento de escolha, com base em evidências apoiadas pela observação de tendências crescentes de deficiência de insulina ao longo do tempo de evolução da doença (35). Porém sabe-se que a deficiência de insulina raramente é absoluta, pois a cetoacidose é uma complicação muito incomum na FC(36). O aumento da resistência à insulina foi ainda correlacionado ao desenvolvimento progressivo de tolerância à glicose diminuída observada na

FC(37). A implicação de uma diminuição relativa na liberação de insulina pancreática e um aumento na resistência à insulina ao metabolismo da glicose pelo corpo sugerem papéis potenciais para medicamentos hipoglicêmicos de liberação de insulina oral e as classes mais novas de medicamentos injetáveis e sensibilizantes à insulina orais (38).

Ensaio clínico demonstram que o uso de pelo 0,5UI de insulina de ação rápida tem efeitos no aumento do IMC e melhora no declínio da função pulmonar (30)(39). Porém ainda não é conclusivo os efeitos da insulina antes da detecção do diabetes em pacientes com FC.

2 JUSTIFICATIVA

Devido ao escasso número de evidências que suportem o uso da dieta de baixo índice glicêmico na resposta glicêmica e outros desfechos em pacientes com FC, se torna necessário mais estudos consistentes e bem delineados que possam embasar o manejo dietético nestes pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calella P, Valerio G, Brodli M, Donini LM, Siervo M. Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review. *Nutrition*. 2018;55(56):131–9.
2. Athanazio R, Silva Filho L, Vergara A, Ribeiro A, Riedi C, Procianoy E, et al. Diretrizes brasileiras de diagnóstico e tratamento da fibrose cística. 2017;43(3):219–45.
3. Rosenberg MF, Kamis AB, Aleksandrov LA, Ford RC, Riordan JR. Purification and crystallisation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *J Biol Chem*. 2004;279(37):39051–7.
4. Torres L, Hernandez JLJ, de Almeida GB, Gomide LB, Ambrósio V, Fernandes MIM. Avaliação clínica, nutricional e espirométrica de pacientes com fibrose cística após implantação de atendimento multidisciplinar. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):731–7.
5. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008;7(3):179–96.
6. Lukacs GL, Verkman AS. CFTR: Folding, misfolding and correcting the $\Delta F508$ conformational defect. *Trends Mol Med*. 2012;18(2):81–91.
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr*. 1998;132(4):589–95.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report [Internet]. 2019 [citado em 15.12.2020]. Disponível em <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf>
9. Fiates GMR, Barbosa E, Auler F, Feiten SF, Miranda F. Estado nutricional e ingestão alimentar de pessoas com fibrose cística. *Rev Nutr*. 2001;14(2):95–101.
10. Van Der Doef HPJ, Kokke FTM, Van Der Ent CK, Houwen RHJ. Intestinal obstruction syndromes in cystic fibrosis: Meconium ileus, distal intestinal obstruction syndrome, and constipation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(3):265–70.
11. Gaspar MC a, Chiba SM, Gomes CET, Juliano Y, Novo NF, Ancona-Lopez F. Resultado de intervenção nutricional em crianças e adolescentes com fibrose cística. *J Pediatr*. 2002;78(2):161–70.
12. Rosa FR, Dias FG, Nobre LN, Morais HA. Fibrose cística: Uma abordagem clínica e nutricional. *Rev Nutr*. 2008;21(6):725–37.
13. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros*. 2002;1(2):51–75.

14. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010;33(12):2697–708.
15. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr [Internet]*. 2016 [citado em 20.12.2020]; 35(3):557–77. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.004>
16. Carr SB, McBratney J. The role of vitamins in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2000;93(Suppl 3):14–9.
17. Chaves CRMM, Cunha ALP. Avaliação e recomendações nutricionais para crianças e adolescentes com fibrose cística. *Rev Paul Pediatr*. 2012;30(1):131–8.
18. Villac AF. Nutrição em fibrose cística: tão importante quanto o manejo da doença pulmonar Nutrition in Cystic Fibrosis: as important as the pulmonary management. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):1–2.
19. De Valk HW, Van Der Graaf E a. Cystic fibrosis-related diabetes in adults: Where can we go from here? *Rev Diabet Stud*. 2007;4(1):6–12.
20. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004;3(4):209–22.
21. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, Legault L, Jacob S V., Brunet S, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study in children. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):373–84.
22. Bhupathiraju SN, Tobias DK, Malik VS, Pan A, Hruby A, Manson JE, et al. Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes: results from 3 large US cohorts and an updated meta-analysis 1 – 3. *Am J Clin Nutri*. 2014;(C):218–32.
23. Balzer BWR, Graham CL, Craig ME, Selvadurai H, Donaghue KC, Brand-Miller JC, et al. Low glycaemic index dietary interventions in youth with cystic fibrosis: A systematic review and discussion of the clinical implications. *Nutrients*. 2012;4(4):286–96.
24. Gorji Z, Modaresi M, Yekanni-Nejad S, Mahmoudi M. Effects of low glycemic index/high-fat, high-calorie diet on glycemic control and lipid profiles of children and adolescence with cystic fibrosis: A randomized double-blind controlled clinical trial. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(2):87–92.
25. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, Fayolle C, Thames AH, Bautista A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI insight*. 2018;3(8):45–49.
26. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:.

27. da Silva Filho LVRF, Ferreira FDA, Caldera Reis FJ, Britto MCA de, Levy CE, Clark O, et al. Artigo de Revisão Infecção por em pacientes com *Pseudomonas aeruginosa* fibrose cística: evidências científicas sobre o impacto clínico, diagnóstico. *J Bras Pneumol*. 2013;39(4):495–512.
28. Aguiar RA. Diabetes Mellitus: uma importante comorbidade na Fibrose Cística. *J Bras pneumo*; 33(2):213–21.
29. Frost F, Dyce P, Nazareth D, Malone V, Walshaw MJ. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2018;17(6):798–803.
30. Ekow PEP, Iou THGL, Roup THSTG, Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin Therapy to Improve BMI in Cystic Fibrosis – Related Diabetes Without Fasting Hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1783.
31. Della Manna T, Setian N, Rodrigues JC. Cystic fibrosis-related diabetes: a frequent comorbidity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):188–97.
32. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, Velho G, Ribault V, Jennane F, et al. Glucose Tolerance and Insulin Secretion, Morbidity, and Death in Patients with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2008;152(4):540-545.
33. Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE, Hameed S, Ebrahimkhani S, Waters SA, et al. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):869–73.
34. Pu MZMH, Christensen-Adad FC, Gonçalves AC, Minicucci WJ, Ribeiro JD, Ribeiro AF. Insulinoterapia em pacientes com fibrose cística na fase de pré-diabetes: uma revisão sistemática. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(3):367–73.
35. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(Suppl.20):65–76.
36. Minicucci L, Haupt M, Casciaro R, De Alessandri A, Bagnasco F, Lucidi V, et al. Slow-release insulin in cystic fibrosis patients with glucose intolerance: A randomized clinical trial. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(2):197–202.
37. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, Kronfeld K, Honer M, Holl RW, et al. Open randomised prospective comparative multi-centre intervention study of patients with Cystic fibrosis and early diagnosed diabetes mellitus. *BMC Pediatr* 2014;14(1):1–8.
38. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: A major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab*. 2005;31(3 I):221–32.
39. Koloušková S, Zemková D, Bartošová J, Skalická V, Šumník Z, Vávrová V, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: A 3-year prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7–8):449–54.

CAPÍTULO I - ARTIGO 1

Artigo formatado de acordo com as normas da Revista Jornal Brasileiro de Pneumologia

Impact of glycemic alteration and nutritional status on lung function in patients with cystic fibrosis

Raquel Eccel Freiberg^{1,a}, Elenara F. A. Procianoy^{1,b}, Bruna Motta Felizardo^{1,c}, Paulo T. Dalcin^{1,d}, Paulo Maróstica^{1,e}, Ticiana C. Rodrigues^{1,f}.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS Av. Paulo Gama, 110 Porto Alegre,
Brazil – Zip code 90040-060

^a <https://orcid.org/0000-0001-5253-896X>

^b <https://orcid.org/0000-0002-4341-7223>

^c <https://orcid.org/0000-0001-7483-0136>

^d <https://orcid.org/0000-0002-9774-9135>

^e <https://orcid.org/0000-0003-0252-7570>

^f <https://orcid.org/0000-0001-9254-3712>

Corresponding author and reprint requests:

Ticiana C. Rodrigues, MD, PhD

Division of Endocrinology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º floor

Porto Alegre, Zip code 90035-003

Brazil

E-mail: ticianacr@yahoo.com.br

Phone: + 55 51 3359 8127 Fax: + 55 51 3359 8777

Funding Sources

This work was funded by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico (CNPq), Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE) and CAPES-PROEX. Rodrigues TC is recipient of PQ scholarship from CNPq and Freiberg RE was recipient of scholarship from CAPES.

Abstract

Introduction: Optimization of glycemic control is known to improve clinical status and lung function in patients with CFRD as well as reduce mortality. **Objectives:** To evaluate the impact of glycemic changes on the nutritional status and decline in lung function of CF patients. **Methods:** This was a retrospective cohort study of CF patients that used spirometry, blood glucose, and anthropometric data. **Results:** We evaluated a total of 175 patients, 59% had an altered glycemic status. Changes in glycemia were more prevalent in the first tertiles of lung function for FVC (tertile <62%), altered glycemic status [n = 41 (71.9%); p = 0.03], alterations in glycosylated hemoglobin levels [n = 35 (68.6%); p = 0.01] and diagnosis of DM [n = 13 (22.8%); p = 0.01]. As for FEV1 (tertile <56%), altered glycemic status [n = 37 (66.1%); p = 0.001] and altered glycosylated hemoglobin values [n = 31 (64.6%, p = 0.001)] were significantly correlated, and diagnosis of DM [n = 10 (17.9%); p = 0.44] was not significant. **Conclusion:** Increased blood glucose levels are related to worse pulmonary outcomes as well as low weight.

Key words: diabetes, cystic fibrosis, glycemic change, underweight

CAPÍTULO II - ARTIGO 2

Artigo formatado de acordo com as normas da Revista Journal of Cystic Fibrosis

A LOW-GLYCEMIC INDEX DIET IMPROVES GLYCEMIA IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN THE PRE-DIABETIC PHASE: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

A LOW-GLYCEMIC INDEX DIET IMPROVES GLYCEMIA IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Raquel Freiberg^a, Elenara Procianoy^b, Bruna Felizardo^a, Paulo Dalcin^{c,d}, Paulo Maróstica^{b,e}, Ticiania Rodrigues^{a,c,e}.

^a Graduate Program in Medical Sciences Endocrinology, UFRGS

^b Pediatric Pulmonology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

^c Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, UFRGS

^d Pulmonology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

^e Department of Pediatrics and Adolescence, UFRGS

^f Endocrinology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil

Adress of affiliation

UFRGS Av. Paulo Gama, 110 Secretaria de Comunicação Social - 8º floor
Porto Alegre, Brazil – zip code 90040-060

Author email

Raquel Freiberg raqueccel@gmail.com

Elenara Procianoy efaprocianoy@gmail.com

Bruna Felizardo bmfelizardo@gmail.com

Paulo de Tarso Dalcin pdalcin@terra.com.br

Paulo Jose Cauduro Marostica pmarostica@hcpa.edu.br

Ticiania da Costa Rodrigues trodrigues@hcpa.edu.br

Author contributions

Design and planning of the study: REPF, TCR. Collection, analysis, and interpretation of the data: REPF, TCR. Preparation or review of the study: REPF, EP, PM, TCR. Approval of the final version: REPF, EP, PM, TCR. Public responsibility for the content of the article: REPF, EP, PM, TCR

Design and planning of the study:

REF, TCR. Collection, analysis, and interpretation of the data: REF, TCR. Preparation or review of the study: REF, EP, PM, TCR. Approval of the final version: REF, EP, PM, TCR. Public responsibility for the content of the article: REF, EP, PM, TCR

Corresponding author and reprint requests:

Ticiania C. Rodrigues, MD, PhD

Division of Endocrinology

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos 2350, Prédio 12, 4º floor

Porto Alegre, zip code 90035-003

Brazil

E-mail: trodriques@hcpa.edu.br

Phone: + 55 51 3359 8127 Fax: + 55 51 3359 8777

ABSTRACT

Approximately 40% of cystic fibrosis (CF) adult patients develop CF-related diabetes (CFRD) which is associated with pulmonary function decline and increased mortality.. We assessed the glycemic response after nutritional counselling in favour of a low glycemic index diet in patients with CF in the pre-diabetic phase and evaluated the nutritional and pulmonary outcomes. **Methods:** We conducted a randomized clinical trial in CF adult patients with abnormal glucose tolerance using nutritional intervention for 12 weeks and evaluate glycemic, nutritional and pulmonary outcomes **Results:** Ten patients were included in the intervention group and 11 patients in the control group. The intervention group consumed more fibre [0.97g (95 % CI: 0.61 to 1.34) $p < 0.001$] and showed significant improvements in fasting glucose levels [-4.00 mg/dl (-7.49 to -0.510), $p = 0.025$], 2-hour glycaemic response in oral tolerance glucose test [-19.9 mg/dL (95 % CI: -33.6 to - 6.16) $p = 0.005$], and HbA1c levels [-0.34 % (95 % CI: -0.43 to -0.25)]. **Conclusion:** A diet with a low-glycemic nutritional index seems to have a positive effect on the glycemic status in CF patients in a pre-diabetic phase.

Keywords: cystic fibrosis, diet under glycaemic index, diabetes related to cystic fibrosis

Declarations of interest: none.