

H. Mosnier-Pudar

Service des maladies métaboliques
et endocriniennes, Hôpital Cochin, Paris.

Le diabète de la mucoviscidose

L'allongement de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'accompagne de la révélation d'autres manifestations de la maladie, au premier rang desquels les anomalies de la tolérance glucidique. Le phénomène physiopathologique le plus important conduisant à l'apparition du diabète est l'installation d'anomalies de la sécrétion d'insuline, secondaire à la fibrose et dégénérescence fibreuse des îlots de Langerhans. Les facteurs prédisposant à l'apparition du diabète sont l'âge, la présence d'une insuffisance pancréatique externe, et probablement le sexe féminin et la gravité de l'atteinte génotypique. Le diabète reste longtemps silencieux, mais son apparition est facteur et reflet d'aggravation de la maladie pulmonaire. Il est donc recommandé de dépister le diabète de la mucoviscidose par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) annuelle à partir de l'âge de 15 ans. Le traitement repose sur l'insulinothérapie ; la place des antidiabétiques oraux, en particulier des insulinosécréteurs, reste encore à définir.

Correspondance :

Helen Mosnier-Pudar

Services des maladies endocriniennes
et métaboliques - Hôpital Cochin
27, rue du Faubourg Saint-Jacques
75679 Paris cedex 14
helen.mosnier-pudar@cch.aphp.fr

L'amélioration du pronostic des patients atteints de mucoviscidose a fait émerger de nouveaux aspects de la maladie, en particulier celle du diabète.

Le diabète de la mucoviscidose présente certaines similarités avec le diabète de type 1 et le diabète de type 2, mais est une entité clinique à part entière. La cause principale de l'apparition du diabète dans la mucoviscidose est la disparition de la sécrétion d'insuline, mais le métabolisme du glucose est fortement influencé par des facteurs spécifiques à la mucoviscidose : malnutrition, état d'infection aiguë et chronique, hypercatabolisme, déficit en glucagon, malabsorption et anomalie du transit intestinal, dysfonctionnement hépatique.

La mucoviscidose

La mucoviscidose, ou fibrose kystique du pancréas (« *cystic fibrosis* ») est la plus fréquente des maladies autosomiques récessives graves des populations d'origine européenne. Elle touche environ une naissance sur 2 500, et une personne sur 25 est hétérozygote pour la maladie.

Le gène impliqué a été localisé sur le bras long du chromosome 7 et code pour la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est un canal ionique pour le passage des ions chlorures, elle est impliquée dans l'hydratation des fluides sécrétés par les glandes sous muqueuses.

La mucoviscidose est une maladie chronique et habituellement progressive. Elle peut atteindre pratiquement tous les viscères (*tableau I*). Ses principales manifestations concernent l'appareil respiratoire, le tractus digestif, le pancréas et le

foie. La forme la plus habituelle associe une sémilogie respiratoire (bronchite hypersécrétante) et digestive (stéatorrhée) à des problèmes nutritionnels. Dans tous les cas, le pronostic est largement dominé par l'atteinte respiratoire.

Prévalence des anomalies de tolérance au glucose chez les patients atteints de mucoviscidose

La fréquence des anomalies de la tolérance glucidique augmente avec l'âge du patient, et l'intolérance au glucose précède de plusieurs années l'installation du diabète. L'évolution des anomalies est très progressive. Des facteurs propres à la mucoviscidose, en particulier nutritionnels et respiratoires, peuvent influencer la vitesse d'évolution et créer des fluctuations de la tolérance glucidique.

Le diabète est exceptionnel avant l'âge de 10 ans. La prévalence du diabète est estimée à 1,5 % à 10 ans, 13 % à 20 ans et 50 % à 30 ans. La prévalence de l'intolérance au glucose varie, selon les études, de 14 % à 36 % dans les populations d'adultes [1].

En 1995, une étude multicentrique européenne de patients avec mucoviscidose, tous âges confondus, a montré une prévalence du diabète, défini par une glycémie supérieure à 7,8 mmol/L, de 4,9 % [2].

L'Observatoire national de la mucoviscidose (ONM) en France publie un rapport annuel concernant 3 200 patients français. L'analyse des résultats de 2001 a permis de montrer une prévalence de 9,5 %. Cette prévalence est probablement ici sous-estimée du fait de déclaration insuffisante, mais aussi

d'un dépistage qui n'est pas encore fait systématiquement ou fait avec des tests inappropriés. Nos données personnelles, sur 224 patients adultes suivis dans un seul centre parisien qui a une approche de dépistage systématique, montrent une prévalence du diabète de 16,1 %.

Physiopathologie du diabète de la mucoviscidose

Le facteur primordial d'installation des anomalies glucidiques dans la mucoviscidose est la diminution et l'altération de l'insulinosécrétion. Celle-ci est diminuée et retardée en réponse aux différents stimuli, en particulier glucosés [3]. C'est la fibrose progressive du pancréas, responsable d'une désorganisation et d'une destruction des îlots de Langerhans qui est à l'origine de la majorité des anomalies de sécrétion des hormones pancréatiques [4].

Il existe d'autres facteurs impliqués dans les anomalies de l'homéostasie glucidique :

- une inhibition de la réponse du glucagon aux stimuli glucosés ;
- une augmentation de la clairance de l'insuline.

En revanche, la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques semble normale. Les anomalies de la sécrétion et de la clairance de l'insuline précèdent l'installation du diabète. Les anomalies de la sécrétion de l'insuline sont d'autant plus marquées que la tolérance glucidique est altérée [3].

Le facteur de risque le plus important pour développer un diabète de la mucoviscidose est incontestablement l'âge [1]. Le diabète semble survenir plus précocement chez les femmes, et sa prévalence semble supérieure chez celles-ci [5, données de l'ONM et données personnelles]. Le diabète se développe pratiquement exclusivement chez les patients qui présentent une insuffisance pancréatique externe, et semble-t-il d'autant plus que l'atteinte pancréatique externe est sévère [5, et données personnelles]. Différentes études ont montré une corrélation entre diabète et sévérité de l'atteinte génotypique de la mucoviscidose. Seules les atteintes les

Tableau I : Organes atteints dans la mucoviscidose et pourcentage de patients touchés.

	%		%
Appareil respiratoire		Tractus gastro-intestinal	
- Voies aériennes supérieures		-Insuffisance pancréatique	85
- Polypes nasaux	6-20	-Iléus méconial	10
- Pansinusite	90-100	-Iléus stercoral	10-30
- Tractus respiratoire inférieur (bronchiolites, bronchites, bronchiectasies)	100	-Prolapsus rectal	20
		-Invagination intestinale	1
		-Pancréatite	5
Glandes endocrines		Atteinte hépatique	
- Diabète sucré	15	-Lithiase biliaire	12
- Retard pubertaire	85	-Stéatose	20
		-Cirrhose biliaire focale	20
		-Cirrhose multiloculaire	5
Troubles de la reproduction		Sueur (Cl- > 60 mmol/l) (risque de coup de chaleur)	98
- Azoospermie obstructive	98		
- Mucus cervical épais	> 95		

plus sévères s'accompagnent d'apparition d'anomalie de la tolérance glucidique [5, et données personnelles].

Présentation clinique et critères diagnostiques du diabète de la mucoviscidose

Le diabète de la mucoviscidose est le plus souvent asymptomatique et n'est diagnostiqué que suite à une recherche systématique.

Il peut être révélé par une symptomatologie évocatrice : amaigrissement ou non prise de poids malgré une intervention nutritionnelle agressive et syndrome polyuro-polydipsique dans un tiers des cas. Souvent, l'apparition des symptômes est précipitée par un facteur aggravant l'hyperglycémie, comme une surinfection pulmonaire, une corticothérapie ou une suralimentation.

L'acidocétose n'est pratiquement jamais révélatrice du fait de la disparition de la sécrétion de glucagon. Pour la même raison, la présence d'une cétonurie au diagnostic ou au cours de l'évolution du diabète de la mucoviscidose est exceptionnelle.

Compte tenu de la phase silencieuse de la maladie, il est recommandé de dépister le diabète systématiquement. Les recommandations officielles pour le dépistage du

diabète de la mucoviscidose proposent qu'il soit fait annuellement à partir de l'âge de 10 ans par une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). D'après notre expérience personnelle, il nous semble que l'on peut proposer un dépistage tous les deux ans à partir de l'âge de 15 ans, une surveillance moins fréquente pouvant être préconisée à partir de l'âge de 10 ans [6]. Une comparaison de la physiopathologie et des présentations cliniques du diabète de la mucoviscidose avec les diabètes de type 1 et de type 2 est donnée *tableau II*.

Évolution de la mucoviscidose et du diabète

Évolution de la mucoviscidose chez le patient avec diabète

L'apparition du diabète semble être un signe d'aggravation de la mucoviscidose. Plusieurs études ont montré une détérioration des scores respiratoires et nutritionnels dans les deux à quatre ans qui précèdent le diagnostic de diabète.

Ces données anciennes et rétrospectives ont été confirmées par une étude prospective incluant 152 patients atteints de mucoviscidose, mais sans diabète, suivis sur quatre ans. Elle a permis de montrer que le déclin des fonctions respiratoires était corrélé au

Tableau II : Caractéristiques comparatives des diabètes de la mucoviscidose avec celles des diabètes de type 1 et de type 2.

	Diabète de la mucoviscidose	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge de début	18 -23	< 20 ans	> 20 ans
Poids	Maigre	Normal	Obèse
Sécrétion d'insuline	↓↓↓	Nulle	↓↓
Insulinosensibilité	Normale ou ↓ ou ↑	Normale ou ↓	↓↓↓
Auto-immunité	Non	Oui	Non
Amylose	Oui	Non	Oui
Acido-cétose	Rare	Oui	Rare
Micro-angiopathie	Oui	Oui	Oui
Macro-angiopathie	Non ?	Oui	Oui

degré d'intolérance au glucose et à l'importance du déficit en insulinosécrétion à l'entrée dans l'étude [7]. Ces résultats suggèrent un effet causal du déficit en insulinosécrétion sur le déclin des fonctions respiratoires.

Le traitement de l'hyperglycémie, en particulier par l'insulinothérapie, a permis une amélioration des paramètres respiratoires et nutritionnels, voire un retour aux valeurs de quatre à six ans avant le début de l'insulinothérapie [8]. Cette étude nécessite toutefois d'être confirmée par des études prospectives. Malgré tout, elle pose le problème d'une détection et d'un traitement précoce du traitement des anomalies de la tolérance du glucose, voir même à l'état de « prédiabète ».

Évolution du diabète liée à la mucoviscidose

L'allongement de l'espérance de vie des patients, et donc de la durée d'évolution de l'hyperglycémie chronique, s'accompagne d'un risque de développement de complications dégénératives spécifiques du diabète, comme la rétinopathie ou la néphropathie. Ainsi, des cas de rétinopathie et de néphropathie diabétique ont pu être décrits dans la littérature. Le nombre de cas décrits reste limité, mais une étude plus récente a montré l'existence de complications micro-angiopathiques chez 10 patients (23 %) d'une cohorte de 43 patients présentant un diabète de la mucoviscidose avec un suivi régulier en endocrinologie. Ce chiffre monte à 64 % chez les patients présentant un diabète depuis

plus de 10 ans [9]. Par contre, aucun de ces patients n'a développé de complications macro-angiopathiques.

Un des objectifs du traitement du diabète sera donc la prévention des complications micro-angiopathiques.

Traitement du diabète de la mucoviscidose

Rapidement, se pose la question de la mise en route d'un traitement du diabète avant même qu'il ne devienne cliniquement parlant. Les modalités de ce traitement peuvent encore être discutées à un stade infraclinique de la maladie, par contre devant un diabète patent, la mise en route d'une insulinothérapie est presque toujours de mise.

Objectifs du traitement du diabète de la mucoviscidose

Ces objectifs sont :

- contrôler l'hyperglycémie pour réduire les complications aiguës et chroniques du diabète ;
 - maintenir un état nutritionnel optimal, et probablement améliorer la fonction respiratoire ;
 - faciliter l'adaptation physiologique et sociale à la vie avec diabète ;
 - être aussi flexible que possible pour tenir compte du traitement de la mucoviscidose et du mode de vie du patient.
- Cette prise en charge nécessite l'intervention d'une équipe multidisciplinaire, où un spécialiste de la mucoviscidose et du diabète, et éventuellement d'autres spécialistes, bâtissent un projet théra-

peutique individualisé et adapté. Elle passe aussi par la mise en œuvre d'une éducation thérapeutique.

Recommandations diététiques

L'objectif principal de la prise en charge nutritionnelle des patients atteints de mucoviscidose est l'obtention d'un état nutritionnel optimal. Le traitement du diabète ne doit pas gêner cet objectif, au contraire il doit le faciliter. En effet, un bon état nutritionnel est un facteur de bon pronostic de la mucoviscidose. Du point de vue diététique entre mucoviscidose et diabète, c'est toujours la mucoviscidose qui doit l'emporter. Il n'y aura donc pas de restriction calorique.

Les apports énergétiques devront être suffisants pour assurer une croissance normale chez l'adolescent et, chez l'adulte, pour maintenir un indice de masse corporelle (IMC) normal entre 20 et 25 kg/m². Les apports caloriques nécessaires pour atteindre et maintenir cet objectif sont de 120 % à 140 % des besoins théoriques [10]. Cette augmentation des besoins s'explique par l'existence d'une malabsorption, et d'une augmentation des besoins énergétiques, en outre liée à la présence de surinfection pulmonaire chronique.

Grâce aux enzymes pancréatiques de nouvelle génération, il n'y a pas de raison de restreindre les apports en lipides, au contraire, ceux-ci doivent représenter 35 % à 40 % de l'apport calorique total. Les protéides doivent représenter environ 20 % de la ration calorique et les glucides 40 % à 45 % de l'apport calorique. Il n'y a donc pas d'indication à une restriction glucidique, ni en quantité, ni sur la qualité des glucides, y compris ceux à fort index glycémique.

L'accent sera surtout mis sur (*tableau III*) :

- le rythme alimentaire, avec fractionnement des repas ;
- la mixité des repas, en évitant l'absorption de glucide seul, en particulier ceux à fort index glycémique, qu'il est recommandé de prendre en fin de repas. Favoriser des repas contenant systématiquement des lipides et des protéides augmente les apports caloriques et ralentit l'absorption des glucides. Pour les boissons, en particulier en dehors des repas, lorsque l'habitude est de prendre des sodas, il est en revanche recommandé d'utiliser, des sodas avec édulcorants ;

- la coïncidence des prises de repas avec le profil des insulines utilisées lorsqu'une insulinothérapie est indiquée.

Les conseils donnés seront individualisés, ils prendront en compte les habitudes et les préférences alimentaires des patients et leur style de vie.

Antidiabétiques oraux

Le débat aujourd'hui reste encore ouvert sur l'intérêt de l'utilisation des sulfamides hypoglycémiant dans les stades précoces du diabète de la mucoviscidose où une sécrétion résiduelle stimulable du pancréas persiste.

Très peu d'études existent, elles sont de courte durée et ne concernent que très peu de patients [11, 12]. Leurs résultats montrent une amélioration de la tolérance glucidique, et l'une d'entre elles une amélioration de la croissance staturo-pondérale. Mais il s'agit d'une étude ancienne chez des enfants présentant un retard statural important.

Les glinides, dont la cible principale est la glycémie postprandiale, sont aussi des molécules intéressantes dans cette pathologie. À ce jour, aucune expérience des glinides dans le traitement du diabète de la mucoviscidose n'a été rapportée dans la littérature. Seule une étude a comparé 1 mg de répaglinide en prise unique à une injection d'analogie de l'insuline lispro à la dose de 0,1 unité/kg lors d'un repas test liquide [13] chez sept patients atteints de mucoviscidose présentant un diabète sans signes cliniques. Les résultats ont montré une excursion glycémique moins importante sous lispro en comparaison au répaglinide, grâce à une augmentation plus importante de l'insulinémie circulante. Cette étude ne permet pas toutefois de conclure à

la supériorité de l'insuline : il s'agissait d'une prise unique, la posologie de répaglinide n'a pas été optimisée, l'effectif est trop faible.

La place réelle des hypoglycémiant oraux, en particulier des molécules stimulant l'insulinosécrétion comme les sulfonylurées et les glinides, dans le traitement du diabète de la mucoviscidose, reste donc encore à déterminer. On retrouve dans la littérature une seule étude rétrospective qui compare un groupe de patients sous sulfamide hypoglycémiant (n = 11) à un groupe de patients traités par insuline (n = 37) [14]. Il n'existait aucune différence concernant l'âge au diagnostic de la mucoviscidose, l'IMC, les paramètres de la fonction respiratoire, l'équilibre glycémique entre ces deux groupes. Seuls les distinguaient l'âge au diagnostic du diabète, plus jeune, et la durée du diabète, plus long, chez les patients sous insuline. Ces données suggèrent qu'au début du diabète, les patients pourraient être traités par un sulfamide hypoglycémiant, avant d'avoir besoin d'insuline pour équilibrer leur diabète au moment où la masse cellulaire b deviendrait trop faible pour répondre aux stimulations pharmacologiques. Ainsi, il pourrait y avoir une place, pour les médicaments stimulant l'insulinosécrétion, dans les stades infracliniques de la détérioration de la tolérance glucidique, mais ceci doit être confirmé par des études de plus longue durée et sur des populations plus importantes.

À notre avis, les traitements de l'insulino-résistance (metformine, thiazolidinedione) n'ont pas leur place dans le traitement du diabète de la mucoviscidose.

Insulinothérapie

Le diabète de la mucoviscidose est un diabète insulino-prive qui résulte de la destruction progressive des cellules b des îlots de Langerhans. Donc, l'insuline est le traitement de choix de ce diabète [1].

Les modalités de l'insulinothérapie peuvent être diverses selon le stade évolutif du diabète. Chez beaucoup de patients, en particulier adulte, l'équilibre glycémique est relativement facilement obtenu grâce à un schéma thérapeutique simple à deux injections par jour, le plus souvent d'un mélange d'insuline rapide et intermédiaire, avec des doses peu impor-

tantes (0,5 à 1 unité par kilo de poids corporel et par jour). Cependant, il peut être nécessaire d'avoir recours à des schémas thérapeutiques plus complexes (trois injections par jour, ou plus), et d'utiliser des doses d'insulines élevées (1 à 3 unités par kilo de poids corporel et par jour) du fait d'une insulino-résistance provoquée par une infection respiratoire, une corticothérapie ou de besoins élevés comme dans le cadre d'une nutrition entérale continue. La non-observance au traitement est aussi un facteur non exceptionnel de déséquilibre glycémique. Les analogues rapides de l'insuline sont certainement particulièrement intéressants dans le diabète de la mucoviscidose où l'hyperglycémie postprandiale est dominante.

Les bénéfices de l'insulinothérapie n'ont pas été étudiés de façon prospective. Toutefois, certaines études rétrospectives ont montré que l'amélioration de l'équilibre glycémique faisant suite à l'introduction de l'insulinothérapie s'accompagne d'une amélioration de l'état nutritionnel, et aussi de la fonction respiratoire [15, 16]. En particulier, elles montrent un retour des valeurs d'IMC et des paramètres de la fonction respiratoire au même niveau que celles des patients atteints de mucoviscidose non diabétiques.

L'effet secondaire principal de l'insulinothérapie est la survenue d'hypoglycémies. En comparaison avec des patients atteints de diabète de type 1, le nombre d'hypoglycémies modérées, et surtout sévères, est bien moindre dans le diabète de la mucoviscidose pour des populations d'âge comparable [15].

Surveillance du diabète

Le diagnostic de diabète doit s'accompagner de la mise en place d'une surveillance propre à celui-ci. Cette surveillance se situe à plusieurs niveaux :

- de l'équilibre glycémique, grâce à l'auto-surveillance glycémique, en insistant sur les glycémies capillaires postprandiales, et le dosage de l'hémoglobine glyquée A1c (HbA1c) ;
- de la survenue des complications microangiopathiques.

Compte tenu de l'absence de description de complication macroangiopathique dans le cadre du diabète de la mucoviscidose, il n'y a pas d'indication à la

Tableau III : Principes diététiques dans le diabète de la mucoviscidose [D'après la réf. 10].

- Associer les recommandations diététiques de la mucoviscidose et du diabète
- Apport énergétique supérieur à 100 % des besoins de base
- Fractionnement en trois repas et trois collations
- 35 à 40 % des calories apportées par des lipides
- Pas de réduction de l'apport total en glucides
- Flexibilité

recherche de complication liée à l'athérome en dehors de manifestation clinique évocatrice chez ces patients.

La transplantation

L'indication à une greffe pancréatique ou d'îlots de Langerhans, associé à une greffe pulmonaire lorsque celle-ci est indiquée et réalisée, semble logique. Cela reste aujourd'hui du domaine expérimental et le fait de publication de cas isolé.

Les points essentiels

- Le diabète de la mucoviscidose est une entité à part entière.
- Son apparition s'accompagne d'une aggravation de la maladie respiratoire.
- Il est longtemps silencieux cliniquement, d'où la nécessité d'un dépistage systématique par HGPO.
- Il faudra toujours respecter les recommandations nutritionnelles données dans le cadre de la mucoviscidose et ne pas aggraver la dénutrition des patients par une alimentation restrictive.
- Le traitement du diabète reste basé sur l'insulinothérapie.

Références

- [1] Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, et al. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and diabetes late complications. *Acta Paediatr* 1994;83:72-7.
- [2] Rosenecker J, Eichler I, Kuhn L, et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:441-3.
- [3] Krueger LJ, Lerner A, Katz SM, et al. Cystic fibrosis and diabetes mellitus: interactive or idiopathique? *J Pediatr Gastroenterol Nutri* 1991;13:313-24.
- [4] Lanng S, Thorsteinsson B, Roder M, et al. Pancreas and gut hormone responses to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinol* 1993;128:207-17.
- [5] Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al; Investigators of the ERCF. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:1-12.
- [6] Conférence de consensus – Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose : observance, nutrition, gastro-entérologie et métabolisme. Janvier 2003. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/mucovisc_nutrition-gastro_long.pdf
- [7] 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 Resp Crit Care Med* 2000;162:891-5.
- [8] 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;83:849-53.
- [9] Wilson DC, Stewart C, Hanna A, et al. Cystic fibrosis related diabetes in adults: clinical implications. *Pulmonol (Suppl)* 1996;13:223 [Abstract].
- [10] Wilson DC, Kalnins D, Stewart C. Challenges in the dietary treatment of cystic fibrosis related to diabetes. *Clin Nutr* 2000;19:87-93.
- [11] Zipf WB, Kein CL, Horswill CA, et al. Effects of tolbutamide on growth and body composition on nondiabetic children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1991;30:309-14.
- [12] Culler FL, McKean LP, Buchanan CN, et al. Glipizide treatment of patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:375-8.
- [13] Moran M, Phillips J, Milla C. Insulin and glucose excursion following premeal insulin lispro or repaglinide in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1706-10.
- [14] Rosenecker J, Eichler I, Barmeier H, von der Hardt H. Diabetes mellitus and cystic fibrosis: comparison of clinical parameters in patients treated with insulin versus oral glucose-lowering agents. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:351-5.
- [15] 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;90:860-7.
- [16] Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infection. *Acta Paediatr* 1994;83:849-53.