

**ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΥΣΑ
ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ****Ινσουλινοπενία και υπεργλυκαιμία
σε νεογνό με ινώδη κυστική νόσο**

**Τ. Σιαχανίδου
Κ. Καραχρήστου
Σ. Ντουντουνάκης
Ε. Μάνδουλα**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη αποτελεί συχνή απώτερη επιπλοκή της ινώδους κυστικής νόσου (ΙΚΝ), αλλά είναι σχετικά σπάνια (<10%) σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 10 χρόνων. Η πρωταρχική υποκείμενη διαταραχή της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη είναι η ινσουλινοπενία, την οποία προκαλεί η νόσος, όμως δεν είναι γνωστό μέχρι σήμερα αν η ινσουλινοπενία σε ασθενείς με ΙΚΝ είναι δυνατόν να εμφανιστεί από τη νεογνική ηλικία. Περιγράφεται η περίπτωση νεογνού με ΙΚΝ (F508del/574delA), ινσουλινοπενία, υπεργλυκαιμία (γλυκόζη ορού 200mg/dl μετά 4ωρη νηστεία) και παθολογική καμπύλη ανοχής στη γλυκόζη. Πρόκειται για την πρώτη περίπτωση που αφορά σε νεογνό και περιγράφεται στη βιβλιογραφία. Υποδηλώνει ότι είναι δυνατόν η παγκρεατική ενδοκρινική δυσλειτουργία να υφίσταται ήδη από τη νεογνική περίοδο της ζωής. (*Δελτ Α' Παιδιατρ Κλιν Παν Αθηνών 2006, 53(1):54-58*)

Λέξεις ευρετηριασμού: ινώδης κυστική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, υπεργλυκαιμία, παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, ινσουλινοπενία, νεογνό.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη αποτελεί συχνή απώτερη επιπλοκή της ινώδους κυστικής νόσου (ΙΚΝ). Εμφανίζεται στο 30-65% των παιδιών ηλικίας άνω των 10 ετών και σε ποσοστό 70% και πλέον, των πασχόντων ενηλίκων^{1,2}. Αντίθετα, σχετικά μικρό ποσοστό (<10%) παιδιών, ηλικίας μικρότερης των 10 χρόνων, με ΙΚΝ εμφανίζει παθολογική ανοχή στη γλυκόζη². Η ινσουλινοπενία αποτελεί πρωτοπαθή διαταραχή της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη σε ασθενείς με ΙΚΝ³ και οφείλεται στη δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, η οποία θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα ίνωσης της εξωκρινούς μοίρας, που οδηγεί σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή/και σε ισχαιμική βλάβη των νησιδίων του Langerhans^{2,4}. Είναι ευνόητο ότι η συχνότητα της ινσου-

λινοπενίας σε ασθενείς με ΙΚΝ αυξάνει προϋούσης της ηλικίας⁵. Η λειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος έχει ελάχιστα μελετηθεί σε βρέφη με ΙΚΝ και δεν είναι γνωστό, μέχρι σήμερα, αν η ινσουλinoπενία είναι δυνατόν να εμφανιστεί νωρίς, κατά τη νεογνική ηλικία. Το μικρότερο παιδί με ΙΚΝ και παθολογική ανοχή στη γλυκόζη που έχει περιγραφεί έως τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία ήταν 6 μηνών⁶. Περιγράφουμε περίπτωση νεογνού με ΙΚΝ, υπεργλυκαιμία, ινσουλinoπενία και παθολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Θήλυ νεογνό, ηλικίας 26 ημερών, εισήχθη στη Μονάδα Νεογνών της Κλινικής μας, διότι εμφάνιζε κολλώδεις διαρροϊκές κενώσεις από τη γέννηση (>10 κενώσεις/24ωρο) και ανεπαρκή πρόσληψη σωματικού βάρους. Πρόκειται για το πρώτο παιδί της οικογένειας, το οποίο γεννήθηκε με φυσιολογικό τοκετό μετά από τελειόμηνο κύηση 38 εβδομάδων. Το βάρος γέννησης ήταν 2800g (10η-25η ΕΘ). Δεν χρειάστηκε ανάνηψη και σιτίστηκε εξ' αρχής με μητρικό γάλα και συμπλήρωμα με τροποποιημένο γάλα 1ης βρεφικής ηλικίας. Από το μαιευτικό αναμνηστικό δεν αναφέρεται διαβήτη κυήσεως και το οικογενειακό ιστορικό ήταν ελεύθερο.

Κατά την εισαγωγή του, το νεογνό ήταν δυστροφικό, με σωματικό βάρος 2770g (<3η ΕΘ). Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκαν μετεωρισμός κοιλίας, ελαττωμένη μυϊκή μάζα, ιδιαίτερα στους μηρούς και γλουτούς, και ήπιο αμφοτερόπλευρο οίδημα βλεφάρων. Ο εργαστηριακός έλεγχος που διενεργήθηκε κατά την εισαγωγή του νεογνού στο νοσοκομείο, έδειξε υπεργλυκαιμία (γλυκόζη ορού: 200mg/dl, 4 ώρες μετά το γεύμα), υποπρωτεϊναιμία (ολικά λευκώματα ορού: 4,3g/dl, λευκωματίνη ορού: 2,6g/dl), καθώς και γλυκοζουρία (1+) χωρίς κετονουρία. Η γενική αίματος, τα αέρια αίματος και ο λοιπός βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικά. Οι καλλιέργειες αίματος και ούρων ήταν στείρες και στις καλλιέργειες κοπράνων δεν ανεπτύχθησαν παθογόνοι μικροοργανισμοί. Η μικροσκοπική εξέταση κοπράνων ήταν θετική για λίπος και άπεπτα, και η θρυψίνη κοπράνων ήταν παθολογική 1/80, (φυσιολογική τιμή >1/100). Η ολική IgE ήταν <2IU/ml και η ειδική IgE (Rast) στην πρωτεΐνη γάλακτος αελάδος ήταν αρνητική (τάξη 0).

Το νεογνό σιτίστηκε με στοιχειακό γάλα χαμηλής ωσμωτικότητας, το οποίο περιείχε εκτενώς υδρολυμένη πρωτεΐνη ορού γάλακτος, αμελητέα ποσότητα

λακτόζης και τριγλυκερίδια μέσης αλύσου (Pepti Junior, Nutricia). Κατά την 3η ημέρα της νοσηλείας του, το νεογνό προσλάμβανε από το γάλα 120-150 kcal/KgBΣ/24ωρο. Ο αριθμός των κενώσεων μειώθηκε προοδευτικά (σε 2-3/24ωρο) και η σύστασή τους βελτιώθηκε. Την 6η ημέρα νοσηλείας, έγινε προσδιορισμός χλωρίου στον ιδρώτα (test ιδρώτα) και το αποτέλεσμα ήταν παθολογικό (συγκέντρωση χλωρίου στον ιδρώτα: 80mEq/l, (φυσιολογική τιμή <40mEq/l). Προς επιβεβαίωση του αποτελέσματος, η δοκιμασία ιδρώτα επαναλήφθηκε τρεις ημέρες αργότερα (συγκέντρωση χλωρίου: 82mEq/l). Στο βρέφος χορηγήθηκαν θεραπεία υποκατάστασης με παγκρεατικά ένζυμα (1/2 caps Creon/γεύμα) και λιποδιαλυτές βιταμίνες (Ketovit). Ο γονιδιακός έλεγχος για ινώδη κυστική νόσο ανέδειξε την παρουσία δύο μεταλλάξεων, F508del/574delA.

Το νεογνό, κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του, συνέχισε να εμφανίζει υπεργλυκαιμία, ακόμη και μετά την πλήρη ενυδάτωση και θερμιδική του κάλυψη. Τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό πριν το γεύμα κυμαίνονταν από 80 έως 200mg/dl, ενώ μετά το γεύμα από 200 έως 240mg/dl. Μετά από δύο εβδομάδες νοσηλείας, οι τιμές της γλυκόζης νήστεως ήταν φυσιολογικές (<126mg/dl), όμως τα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης εξακολουθούσαν να παραμένουν υψηλά (>200mg/dl). Επειδή η αύξηση του σωματικού βάρους του βρέφους ήταν ικανοποιητική (20-25g/24ωρο), δεν χορηγήθηκε θεραπεία με ινσουλίνη. Προς περαιτέρω διερεύνηση της υπεργλυκαιμίας, προσδιορίστηκαν η αμμωνία αίματος, το αμινόγραμμα αίματος και ούρων, καθώς και τα οργανικά οξέα ούρων, χωρίς να αναδειχθούν παθολογικά ευρήματα. Τα αντισώματα κατά των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος ήταν αρνητικά και από την ταυτοποίηση του HLA δεν προέκυψε παρουσία HLA-DR ή HLA-DQ αλληλίων που σχετίζονται με προδιάθεση για εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη. Το υπερηχογράφημα του παγκρέατος ήταν επίσης φυσιολογικό.

Στο τέλος του 2ου μήνα ζωής, το βρέφος υποβλήθηκε σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Χορηγήθηκε γλυκόζη per os, σε δόση 1,75 g/kgBΣ, μετά από 6ωρη νηστεία και προσδιορίστηκαν τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε δείγματα αίματος που ελήφθησαν σε χρόνους 0, 30, 60, 90 και 120 λεπτά (πίνακας 1, Α). Τα αποτελέσματα ήταν συμβατά με καμπύλη διαβητικού τύπου (γλυκόζη ορού 120 λεπτά μετά τη φόρτιση >200mg/dl), σύμφωνα με τα κριτήρια της Αμερικανικής Εταιρείας Σακχαρώδους

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΣΤΗ ΓΛΥΚΟΖΗ ΣΕ ΗΛΙΚΙΑ 2, 6 ΚΑΙ 15 ΜΗΝΩΝ

Α) 2 μηνών			Β) 6 μηνών		Γ) 15 μηνών	
Χρόνος (min)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (mU/l)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (mU/l)	Γλυκόζη (mg/dl)	Ινσουλίνη (mU/l)
0	93	2	94	0,5	93	5,2
30	181	11	121	1,1	178	8,3
60	199	7	160	1,8	219	11,1
90	219	3				
120	208	4	145	2,7	151	6,1

Διαβήτη⁷ και της Επιτροπής Συναίνεσης σχετικά με το σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με ΙΚΝ⁸, ενώ παράλληλα τα επίπεδα ινσουλίνης ήταν δυσανάλογα χαμηλά για τα επίπεδα της γλυκόζης.

Το βρέφος επανεκτιμήθηκε σε ηλικία 6 μηνών. Είχε καλή θρέψη και το σωματικό του βάρος ήταν 6250g (25η ΕΘ). Ο βιοχημικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένων των λευκωμάτων ορού) ήταν φυσιολογικός. Εν τούτοις σε κ/α πτυέλων αναπτύχθηκε *Pseudomonas aeruginosa*. Η καμπύλη γλυκόζης ήταν και πάλι παθολογική (γλυκόζη ορού στα 120 min >140mg/dl), αν και δεν ήταν διαβητικού τύπου (πίνακας 1, Β), ενώ συνυπήρχε σημαντική ινσουλινοπενία. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ήταν 6% (φυσιολογική τιμή 6,1%).

Η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη και η ινσουλινοπενία ήταν σταθερά ευρήματα 9 μήνες αργότερα, σε ηλικία 15 μηνών (πίνακας 1, Γ), με τη διαφορά ότι παρατηρήθηκε σχετική αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ήταν 5,9%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το νεογνό που περιγράφηκε έπασχε από ΙΚΝ και εμφάνισε υπεργλυκαιμία, παθολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη και ινσουλινοπενία. Η διαφορική διάγνωση της υπεργλυκαιμίας στη νεογνική και πρώιμη βρεφική ηλικία περιλαμβάνει κυρίως τον παροδικό και το μόνιμο νεογνικό σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Ειδικότερα, ο παροδικός νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης αφορά συνήθως σε ελλιποβαρή για τη διάρκεια κύησης νεογνά. Χαρακτηρίζεται από θορυβώδη κλινική εικόνα, απουσία κετοξέωσης και παροδική ινσουλινοπενία, ενώ συνήθως υποχωρεί

περί το τέλος του 4ου μήνα ζωής. Συχνά απαιτείται χορήγηση ινσουλίνης⁹. Ο μόνιμος νεογνικός σακχαρώδης διαβήτης αφορά σε περιπτώσεις νεογνών με δυσγενεσία του παγκρέατος ή ανεπάρκεια της γλυκοκινάσης. Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου Ι είναι εξαιρετικά σπάνιος στη νεογνική και βρεφική ηλικία. Χαρακτηρίζεται από έντονα συμπτώματα, κετοξέωση και παρουσία αντισωμάτων έναντι των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος⁷. Το νεογνό μας, δεν ήταν ελλιποβαρές για τη διάρκεια κύησης και δεν εμφάνιζε έντονα συμπτώματα υπεργλυκαιμίας, ούτε κετοξέωση. Δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, το υπερηχογράφημα του παγκρέατος ήταν φυσιολογικό, τα αντινησιδιακά αντισώματα αρνητικά και δεν διαπιστώθηκε η ύπαρξη HLA γονοτύπων που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη. Άλλα αίτια υπεργλυκαιμίας, όπως διαταραχές του μεταβολισμού των αμινοξέων και των οργανικών οξέων, αποκλείστηκαν. Η ινσουλινοπενία και η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη παρέμειναν παθολογικά στην ηλικία των 15 μηνών ζωής.

Υποστηρίζουμε ότι η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, στο νεογνό που περιγράψαμε, σχετίζεται με τη βασική του νόσο, την ΙΚΝ. Η παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, σε ασθενείς με ΙΚΝ, χαρακτηρίζεται από ήπια κλινική προβολή και απουσία κετοξέωσης. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως τόσο ήπια, ώστε τα 2/3 και πλέον των περιπτώσεων σακχαρώδους διαβήτη, είναι ασυμπτωματικές και έχουν μόνο παθολογική δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη¹⁰. Το κύριο αίτιο της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη ή/και του σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με ΙΚΝ είναι η ινσουλινοπενία, η οποία ήταν σημαντι-

κού βαθμού στην ασθενή μας σε επανειλημμένες μετρήσεις.

Εν τούτοις, εντυπωσιάζει η πρώιμη εμφάνιση, από τη νεογνική ηλικία, της ινσουλινοπενίας και της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη. Τούτα πιθανόν υποδηλώνουν ότι η δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, στην ασθενή μας, είχε ήδη εγκατασταθεί κατά την εμβρυϊκή περίοδο της ζωής. Η δυσλειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε ασθενείς με ΙΚΝ αποδίδεται στην ίνωση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, η οποία θεωρείται ότι πρέπει να είναι εκτεταμένη για να προκαλέσει διαταραχές στα επίπεδα ινσουλίνης και γλυκόζης ορού. Αν και κατά τη νεογνική ηλικία ασθενών με ΙΚΝ, δεν αναμένεται συνήθως εκτεταμένη ίνωση της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, μελέτες προερχόμενες από νεκροτομικό υλικό παγκρέατος εμβρύων με ΙΚΝ έχουν αναδείξει την παρουσία εκτεταμένης ίνωσης¹¹. Επί πλέον, είναι πιθανή η επίδραση γενετικών ή άλλων παραγόντων στην ανάπτυξη παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη ή/και σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με ΙΚΝ. Έχει παρατηρηθεί ότι, παρ' ότι η ανεπάρκεια της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος αποτελεί προϋπόθεση για την εμφάνιση δυσλειτουργίας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε ασθενείς με ΙΚΝ, η πιθανότητα εμφάνισης και η βαρύτητα της ενδοκρινικής δυσλειτουργίας δεν σχετίζονται με το βαθμό ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας^{1,12}. Πιθανόν πρόκειται για γενετική διαταραχή και οι δύο βλάβες βαίνουν παράλληλα. Η μετάλλαξη F508del έχει ενοχοποιηθεί για αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσλειτουργίας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε ασθενείς με ΙΚΝ, αλλά τα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών ήταν αντιφατικά¹²⁻¹⁵. Η ασθενής μας ήταν ετεροζυγώτης της μετάλλαξης F508del, αλλά και της 574delA. Η μετάλλαξη 574delA είναι εξαιρετικά σπάνια και δεν είναι γνωστό μέχρι σήμερα αν σχετίζεται με πρώιμη εμφάνιση δυσλειτουργίας της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε ασθενείς με ΙΚΝ.

Το νεογνό που περιγράψαμε παρουσίασε, με την πάροδο του χρόνου, σημαντική βελτίωση ως προς την ανοχή στη γλυκόζη. Η βελτίωση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί, αρχικά, στην εξάλειψη της δυσμενούς επίδρασης διαφόρων παραγόντων στο μεταβολισμό της γλυκόζης (αφυδάτωση, δυσαπορρόφηση, υποθρεψία, stress)³, καθώς και στην προοδευτική ωρίμανση των ομοιοστατικών μηχανισμών του μεταβολισμού των υδατανθράκων

με την πάροδο της ηλικίας. Επί πλέον, η βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη πιθανόν οφείλεται σε αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁵, καθώς και στην αναγέννηση των κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος -ικανότητα η οποία χάνεται περί την εφηβική ηλικία¹ - η οποία δικαιολογεί την αύξηση που παρατηρήθηκε στην έκκριση ινσουλίνης στην ασθενή μας.

Οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με ΙΚΝ, ενώ ακόμη και η προδιαβητική κατάσταση θεωρείται επιβλαβής για την πνευμονική λειτουργία³. Ο αποικισμός της ασθενούς μας με ψευδομονάδα, σε τόσο νεαρή ηλικία, ενδεχομένως να συνδέεται με την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη. Επί πλέον, είναι υπαρκτός ο κίνδυνος εμφάνισης μόνιμου σακχαρώδους διαβήτη στο εγγύς μέλλον^{4,5,8}. Μέχρι σήμερα, στη διεθνή βιβλιογραφία ελέγχεται η λειτουργία της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος σε παιδιά με ΙΚΝ μετά την ηλικία των δύο ετών^{1,2,12}. Ως εκ τούτου, η ακριβής συχνότητα της ενδοκρινικής δυσλειτουργίας, πριν από την ηλικία των δύο ετών, δεν είναι γνωστή. Η περίπτωση που παρουσιάσαμε υποδηλώνει ότι είναι δυνατόν η ενδοκρινική δυσλειτουργία να υφίσταται ήδη από τη νεογνική περίοδο της ζωής σε ασθενείς με ΙΚΝ. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ανάγκη παρακολούθησης και ελέγχου των παιδιών με ΙΚΝ από τους πρώτους μήνες της ζωής, με στόχο την έγκαιρη ανίχνευση και αντιμετώπιση τυχόν διαταραχών.

Hyperglycaemia and insulinopenia in a neonate with cystic fibrosis

T. Siahanidou, K. Karachristou, S. Doudounakis, E. Mandyla

(Ann Clin Paediatr 2006, 53(1):54-58)

Abnormal glucose tolerance is a frequent late complication of cystic fibrosis (CF), but its prevalence in CF children less than 10 years old is relatively rare (<10%). Insulinopenia is the primary cause of abnormal glucose tolerance, but it is unknown so far whether it may begin since neonatal age. A case of a neonate with CF (F508del/574delA), insulinopenia, hyperglycemia (glucose serum levels 200mg/dl after a four hour fast) and abnormal glucose tolerance is described. This is the first case of a neonate with CF and glucose intolerance reported in the literature so far. Our case report suggests that dysfunction of the endocrine pancreas may exist

even in the neonatal period of life.

Key words: *cystic fibrosis, diabetes mellitus, hyperglycemia, glucose intolerance, insulinopenia, neonate.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moran A, Doberty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 133:10-17.
2. Lanng S, Thorsteinsson B, Erichsen G, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66:612-616.
3. Moran A, Milla C. Abnormal glucose tolerance in cystic fibrosis: Why should patients be screened? *J Pediatr* 2003; 142:97-99.
4. Rolon MA, Benali K, Munck A, Navarro J, Clement A, Tubiana-Rufi N et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr* 2001; 90:860-867.
5. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T 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; 149:53-59.
6. Milner AD. Blood glucose and serum insulin levels in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1969; 44:351-355.
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (1): S5-S10.
8. Moran A. Highlights of the February 1998 Consensus Conference on CFRD. *Pediatr Pulmonology* 1998; 17:104-105.
9. Von Muhlen Dahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995; 333:704-708.
10. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311:655-659.
11. Matsuo T, Ikeda T, Mori Y, Nonaka M, Fujiwara H, Yun K. Cystic fibrosis of the pancreas in a human fetus. *Acta Pathol Jpn* 1978; 28:77-82.
12. Solomon MP, Wilson DC, Corey M, Kalnins D, Zielenski J, Tsui LC et al. Glucose intolerance in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003; 142:128-132.
13. Cotelessa M, Minicucci L, Diana MC, Prigione F, Di Febbraro L, Gagliardini R et al. Phenotype/Genotype correlation and cystic fibrosis related diabetes mellitus (Italian multicenter study). *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1087-1093.
14. Cuccinotta D, De Luca F, Scoglio R, Lombardo F, Sferlazzas C, Di Benedetto A et al. Factors affecting diabetes mellitus onset in cystic fibrosis: evidence from a 10-year follow-up study. *Acta Paediatr* 1999; 88:389-393.
15. Lanng S, Schwartz M, Thorsteinson B, Koch C. Endocrine and exocrine pancreatic function and the delta 508 mutation in cystic fibrosis. *Clin Genet* 1991; 40:345-348.