

Caso clinico: diabete correlato a fibrosi cistica (CFRD)

Il CFRD è riconosciuto come una forma di diabete di tipo 3c (pancreatogeno) ma è spesso considerato un'entità clinica distinta, poiché mostra caratteristiche sia del diabete di tipo 1 (T1D) che del diabete di tipo 2 (T2D), che si verificano nel contesto di insufficienza pancreatica, disfunzione multiorgano, infezione cronica, malassorbimento, malnutrizione e vari gradi di resistenza all'insulina

Arcangelo Minei

Specialista in Endocrinologia - Taranto

La fibrosi cistica (FC) è una patologia multiorgano, che coinvolge in modo diverso in termini di severità ed espressione ogni singolo apparato. La sua diagnosi precoce permette un trattamento mirato ed una migliore qualità di vita a lungo termine.

Il diabete associato a FC (CFRD: *Cystic Fibrosis Related Diabetes*) si presenta di solito in età adolescenziale (7% dei pazienti in età 11-17 anni). Tipicamente ricorre in assenza di obesità, è associato ad una prognosi peggiore. Presenta caratteristiche cliniche e patologiche simili con il DM1 e 2. Entrambi i tipi di diabete mostrano evidenza di un forte controllo genetico. Il diabete correlato alla fibrosi cistica (CFRD) è una comorbidità sempre più comune e devastante. Dato che un numero sempre maggiore di individui affetti da FC vive più a lungo, la prevalenza del diabete correlato alla fibrosi cistica è aumentata drasticamente, colpendo circa il 35% degli adulti affetti da FC¹.

Il CFRD è riconosciuto come una forma di diabete di tipo 3c (pancreatogeno) ma è spesso considerato un'entità clinica distinta,^{2,3} poiché

mostra caratteristiche sia del diabete di tipo 1 (T1D) che del diabete di tipo 2 (T2D) che si verificano nel contesto di insufficienza pancreatica, disfunzione multiorgano, infezione cronica, malassorbimento, malnutrizione e vari gradi di resistenza all'insulina^{4,5}.

CASO CLINICO

Si descrive di seguito il caso di P.F, maschio di **48 anni** affetto da FC seguito, longitudinalmente, da Istituto Pediatrico presso cui è stato sempre in carico. Ultimo controllo ottobre 2023 con andamento respiratorio stabile. OGTT con evidenza di intolleranza glucidica. Non ha praticato controlli glicemici a domicilio. Negativa poliuria/polidipsia. Esame obiettivo all'ingresso in Istituto. Peso 59,3 Kg, altezza 174 cm, BMI 19,5, TC 36.3°, FC 78 bpm, FR 16 apm, PA 110/70, SAO2 96%. Condizioni generali buone. Cifosi nota. Idratazione muco-cutanea nella norma. Al torace respiro diffusamente ipotrasmeso, alcuni rantoli crepitanti diffusi con prevalenza alle basi bilateralmente. Attività cardiaca valida e ritmica, pause libere. Addome trattabi-

le in toto, non dolente né dolorabile alla palpazione superficiale e profonda, ernia ombelicale riducibile nota; non organomegalie palpabili. Esami ematici: emocromo in asse, CK 289 U/L (in riduzione rispetto al precedente controllo); GGT in riduzione, ALP stabile. Prove di funzionalità respiratoria: FVC: 2880 mL (65%₉); FEV1 970 mL (27%+6%); IT 43%; MEF25 180 mL (9%). In merito al controllo glicemico si contatta consulente diabetologo che per HbA1c in lieve aumento e della lieve iperglicemia a digiuno indica esecuzione di monitoraggio glicemico con diario. Si consegna glucometro e ausili diabetologici per rilievo domiciliare dei valori glicemici. Non viene prescritta terapia specifica per diabete.

► Considerazioni

La FC è tra le più frequenti patologie genetiche. A norma di legge (art. 1 della Legge 548/93 "Disposizioni per la prevenzione e cura della fibrosi cistica"), è considerata "malattia di alto interesse sociale" che impegna la collettività (art. 2 della Legge citata) ad "agevolare l'inserimento sociale, scolastico, lavorativo e sportivo" dei pazienti che ne sono affetti (Inps).

Presuppone di necessità la presa in carico globale del paziente presso centri di riferimento di alta specializzazione. Ancora non è possibile prevedere, su adeguate basi scientifiche, l'andamento individuale della malattia né tanto meno la durata della vita.

I pazienti affetti da fibrosi cistica anche in stadi non gravi della malattia devono sottoporsi quotidianamente ad un programma terapeutico particolarmente impegnativo che coinvolge, specie nei minori, anche la famiglia del paziente:

- **terapia con aerosol;**
- **ripetuti lavaggi nasali;**
- **fisioterapia respiratoria** (da 1 a 4 volte al giorno);
- **terapia antibiotica** finalizzata di volta in volta alla eradicazione della prima infezione, alla profilassi delle riacutizzazioni in colonizzati cronici e alla terapia delle riacutizzazioni;
- **terapia nutrizionale:** nei ragazzi con fibrosi cistica il fabbisogno energetico è maggiore a causa delle infezioni polmonari e del diminuito assorbimento intestinale anche in presenza di un'adeguata assunzione di enzimi pancreatici. La dieta deve essere ipercalorica (mediamente pari al 120-150% dei livelli normalmente raccomandati per soggetti di pari sesso ed età), iperlipidica (è auspicabile che il 40% delle calorie totali derivi dai lipidi), ed iperproteica (2-3 g/kg/die). La quota dei glucidi deve favorire l'apporto di amidi con una percentuale di zuccheri a rapido assorbimento non superiore al 10%. Occorre inoltre garantire un adeguato apporto di sali minerali e in particolare di sodio, specialmente nella stagione calda o in corso di gastroenterite, di vitamine liposolubili e nei soggetti che abbiano avuto resezioni intestinali estese, di vitamina B12;
- **sostituzione di enzimi pancreatici:** i pazienti con fibrosi cistica con

insufficienza pancreatica devono assumere, ogni volta che mangiano, gli enzimi pancreatici sostitutivi;

- **terapia antinfiammatoria:** *corticosteroidi e ibuprofene* (utili specie nel trattamento dell'aspergilloso broncopolmonare allergica).

► Conclusioni

Le migliorate possibilità terapeutiche hanno permesso ai pazienti affetti da FC una sopravvivenza maggiore, ben oltre i 40 anni come il caso clinico dimostra. È naturale che questo comporti una maggiore incidenza delle complicanze e, nell'ambito delle stesse, problematiche inerenti sia alla diagnosi che alla terapia. Il CFRD rappresenta una delle complicanze extrapolmonari più incidenti. Ed è fondamentale una diagnosi precoce per rallentare il declino polmonare e permettere un miglioramento della crescita. L'incidenza di CFRD aumenta con l'età dei pazienti potendo arrivare al 50% nei pazienti con età ≥ 30 anni. L'autodigestione, la formazione di cisti e la fibrosi progressiva del pancreas determinata dalla elevata viscosità delle secrezioni pancreatiche alla fine provoca una diminuzione della massa cellulare delle isole distruggendo le cellule endocrine beta, alfa e pancreatiche secernenti polipeptidi. Sia l'insufficienza di insulina che quella di glucagone si verificano come risultato della distruzione totale delle isole. La perdita prematura della funzione esocrina è un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo della CFRD¹³⁻¹⁶. La maggior parte dei pazienti affetti da CFRD sono asintomatici. Sintomi quali *poliuria* e *polidipsia* non sono sintomi caratteristici come nelle altre forme di diabete. La perdita di peso o il mancato recupero del peso nonostante una alimenta-

zione adeguata potrebbero rappresentare un sintomo atipico. Per tale motivo la diagnosi di CFRD può presentare problemi.

Le linee guida pubblicate dalla *Cystic Fibrosis Foundation* e dall'*American Diabetes Association* raccomandano il test di tolleranza al glucosio orale di 75 grammi in 2 ore (o 1.75 g di glucosio/kg per individui di peso corporeo inferiore a 42 kg) come unico test di screening affidabile per la diagnosi di CFRD. Lo screening annuale per la CFRD dovrebbe iniziare entro i dieci anni di età in tutti gli individui affetti da fibrosi cistica¹⁷.

I criteri standard dell'ADA (*American Diabetes Association*) vengono utilizzati per fare la diagnosi di CFRD. In uno stato di malattia acuta, un livello di glucosio plasmatico postprandiale a 2 ore maggiore o uguale a 200 mg/dl o un livello di glucosio plasmatico a digiuno maggiore o uguale a 126 mg/dl che persiste in giorni successivi sono diagnostici^{13,2}. Ulteriori metodi di screening come il test del glucosio nelle urine, le misurazioni casuali del glucosio plasmatico, il test della fruttosamina e il monitoraggio dei livelli di emoglobina A1c non sono raccomandati a causa della loro bassa sensibilità². I livelli di emoglobina A1c possono apparire falsamente bassi nei soggetti affetti da fibrosi cistica. *L'infiammazione cronica può provocare un ciclo di vita dei globuli rossi più breve con conseguente livello di emoglobina A1c falsamente normale*. I livelli di emoglobina A1c non sono sufficientemente sensibili per lo screening della CFRD, tuttavia, può essere uno strumento utile per misurare la risposta al trattamento nella CFRD. È da tempo noto che CFRD se non adeguatamente corretto ha un impatto negativo rilevante sullo stato nutrizionale e sull'evol-

luzione della broncopneumopatia. Nei riguardi della broncopneumopatia si sa che l'iperglicemia sostiene le infezioni croniche e le riacutizzazioni polmonari. Una nota positiva è il fatto che, secondo studi ormai acquisiti, le complicanze microvascolari (nefropatia e retinopatia) e macrovascolari (arteriosclerosi) sono meno comuni in CFRD rispetto ad altri tipi di diabete mellito. Esistono, infatti, fattori intrinseci alla malattia di base protettivi nei confronti dei danni da arteriosclerosi: la perdita di sali che impedisce quasi completamente la comparsa di ipertensione e il non ottimale assorbimento dei grassi che mantiene usualmente un profilo lipidico normale anche in età più avanzata²⁰. La terapia della CFRD pone problemi altrettanto importanti. Le linee guida raccomandano di trattare questa forma di diabete con la terapia insulinica. Studi emergenti stanno documentando l'efficacia della terapia antidiabetica orale come alternativa alla terapia iniettiva. I risultati finora ottenuti sono scarsi e discordanti.

La CFRD è caratterizzata da quadri clinici progressivi a partire da una condizione di alterata tolleranza al glucosio (IG), rappresentata da glicemia normale a digiuno ma elevata dopo carico alimentare, fino al quadro conclamato di diabete mellito, con elevati valori di glicemia anche a digiuno e perdita di glucosio nelle urine (glicosuria). Le più recenti linee guida internazionali per definire i criteri di trattamento di CFRD risalgono al 2011 e considerano la terapia insulinica come la terapia di elezione. In un recente lavoro ricercatori e clinici di tre università del Texas negli USA hanno voluto riconsiderare la questione, alla luce di esperienze cliniche pubblicate, per discutere nuovamente la possibilità di trovare terapie che

siano alternative all'insulina¹⁹.

L'attenzione degli autori si sofferma soprattutto sugli studi effettuati, anche in epoca non recente, sul possibile uso dell'ormone di GLP-1 (*glucagon like peptide, peptide similar glucagone*). Oggi il GLP-1 è disponibile sotto forma di preparazioni che prevedono, naturalmente in base al quadro clinico, anche una sola somministrazione settimanale per via sottocutanea, e questo potrebbe essere più tollerabile dell'insulina quotidiana da parte del soggetto con FC. Ma andrebbe attentamente valutato in pazienti che spesso hanno esigenze cliniche e dietetiche differenti da quelle proprie di altri tipi di diabete. Per esempio, l'ormone GLP-1 riduce il senso di appetito in quanto rallenta la velocità di svuotamento dello stomaco: in genere questo porta a un contenimento del peso corporeo, che è obiettivo utile da raggiungere nel diabete tipo 1 e 2, ma non condivisibile nella maggior parte dei pazienti FC.

L'insulina continua a essere indicata come terapia di scelta. Non ci sono indicazioni agli antidiabetici orali. La terapia insulinica è assolutamente necessaria nel CFRD ed è attualmente considerata utile, anche se non esistono ancora evidenze cliniche sufficienti, anche nello stadio più precoce di IGT. Lo schema insulinico, comunque deciso in collaborazione con lo specialista diabetologo, può consistere in una somministrazione di una sola insulina basale, che è in grado di innalzare uniformemente in tutta la giornata la quota di insulina circolante oppure in una terapia insulinica multigiornaliera con l'aggiunta di insulina prepasto (*terapia insulinica basal bolus*).

Non sono assolutamente indicate nella CFRD le restrizioni dietetiche consigliate per le altre forme di diabete. Molti sono i punti che restano non

del tutto chiariti anche se sembra ormai certo che il trattamento sostitutivo insulinico deve essere sempre più attento e precoce per evitare le conseguenze negative sulla patologia di base. Ai nuovi farmaci con azione diretta sulla CFTR potrebbero essere legate le speranze future per la prevenzione della lesione pancreatica e quindi anche del diabete associato a FC. Si spera che nel prossimo futuro siano testate ed approvate nuove strategie terapeutiche che riducano il sovraccarico terapeutico dei pazienti con CFRD.

BIBLIOGRAFIA

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016 Annual Data Report. Cystic Fibrosis Foundation. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> Accessed April 10, 2018
2. Moran A, et al. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2697-2708.
3. Gudipaty L, Rickels MR. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. The Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base. <https://doi.org/10.3998/panc.2015.35>
4. O'Riordan SM, et al. *Pediatr Diabetes* 2008;9 (4 Pt 1): 338-344.
5. Couce M, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3):1267-1272.
6. Edlund A, et al. *BMC Med* 2014;12:87.
7. Ntimbane T, et al. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(3):E200-E212.
8. Edlund A, et al. *Sci Rep* 2017;7(1):90.
9. Huang WQ, et al. *Endocrinology* 2017; 158(10):3188-3199.
10. Iannucci A, et al. *Hum Pathol* 1984;15(3):278-284.
11. Yi Y, et al. *Endocrinology* 2016;157(5):1852-18
12. Soave D, et al. *Diabetes* 2014;63(6):2114-2119.
13. Moheet A, et al. *Pediatr Pulmonol* 2017 Nov;52(S48):S37-S43.
14. Yoon JC. *J Endocr Soc* 2017 Nov 01;1(11):1386-1400. [PMC free article]
15. Olivier AK, et al. *J Clin Invest* 2012 Oct;122(10):3755-68. [PMC free article]
16. Löhr M, et al. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414(2):179-85.
17. Moran A, et al. *Pediatr Diabetes* 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74.
18. Moran A, et al. *Diabetes Care* 2010 Dec;33(12):2697-708. [PMC free article]
19. Leonardo Pozo, Fatimah Bello, Yamely Mendez, Salim Surani Cystic fibrosis-related diabetes: The unmet need *World J Diabetes* 2020 June 15; 11(6): 213-217
20. Skolnik K, et al. *J Cystic Fibros* 2016; 15:e70-e71