

KRÁTKÉ SDĚLENÍ

Diabetes mellitus vázaný na cystickou fibrózu

Cystic fibrosis-related diabetes

Stanislava Koloušková, Veronika Skalická, Jana Bartošová, Jan Lebl

Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

SOUHRN

Koloušková S, Skalická V, Bartošová J, Lebl J. Diabetes mellitus vázaný na cystickou fibrózu

Cystická fibróza (CF) je autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Příčinou jsou mutace *CFTR* genu, které vedou k dysfunkci chloridového kanálu. Tím dochází ke změně složení a vlastností sekretů, v klinickém obraze dominuje hlavně postižení plic a pankreatu. V posledních letech se díky novým terapiím výrazně prodlužuje střední doba života pacientů s CF, ale zároveň stoupá i výskyt komplikací. Jednou z nich je diabetes mellitus vázaný na cystickou fibrózu (cystic fibrosis-related diabetes, CFRD). V současné době má po 30. roce věku problém s porušenou glukózovou tolerancí či přímo s CFRD až 50 % pacientů. Proto je indikován pravidelný screening pomocí oGTT, roli ve včasné diagnostice budou hrát i nové technologie, jako je kontinuální monitorování glukózy pomocí senzorů. Dle současných doporučení je lékem volby při CFRD jednoznačně inzulin, v pokročilých stádiích využíváme léčbu inzulinovou pumpou spolu se senzorem (hybridní uzavřená smyčka). Dieta u CFRD je odlišná od ostatních typů diabetu. Neomezujeme energetický příjem ani příjem tuků. Konzumace sacharidů je limitována pouze částečně, omezení platí zejména pro sladké nápoje.

Klíčová slova: diabetes mellitus vázaný na cystickou fibrózu (CFRD), screening, léčba

SUMMARY

Koloušková S, Skalická V, Bartošová J, Lebl J. Cystic fibrosis-related diabetes

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disorder. It is caused by mutations in *CFTR* gene that lead to chloride channel dysfunction and consequent changes in composition and properties of the secrets. The clinical presentation is dominated by the involvement of the lungs and pancreas. Thanks to novel therapies, the life expectancy of CF patients has improved significantly within the past years; anyway, the complication rate has also increased. One of them is cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). After the age of 30 years old, up to 50 % of patients are currently developing impaired glucose tolerance or overt CFRD. Therefore regular screening is provided using oGTT, and new technologies such as continuous glucose monitoring (sensor) will also be employed in the near future. According to current guidelines, early insulin treatment is recommended. In advanced stages, insulin pump treatment linked with a sensor (hybrid closed loop system) is helpful. The CFRD diet differs from diets in other types of diabetes. Neither energy nor fat intake is reduced. Carbohydrate consumption is only partially restricted, especially the pop drinks.

Key words: cystic fibrosis related diabetes (CFRD), screening, therapy

Korespondenční adresa:

MUDr. Stanislava Koloušková, CSc.
Pediatrická klinika 2. LFUK a FN Motol
V Úvalu 84
Praha 5
Stanislava.kolouskova@lfmotol.cuni.cz

Cystická fibróza (CF) je vzácné autozomálně recesivně dědičné onemocnění. Příčinou jsou mutace v *CFTR* genu, které vedou k dysfunkci chloridového kanálu. Onemocnění je spojeno s celou řadou komplikací, jednou z nich je i diabetes mellitus vázaný na cystickou fibrózu (cystic fibrosis-related diabetes, CFRD). První zmínka o diabetu u cystické fibrózy pochází z roku 1938, asociace diabetu a CF se však potvrdila

až o mnoho let později.⁽¹⁾ CFRD je primárně inzulinopenický a je charakterizován porušeným a opožděným výdejem inzulinu. Nese rysy jak diabetes mellitus 1. typu (inzulinopenie), tak diabetes mellitus 2. typu (porušená dynamika sekrece inzulinu a inzulinová rezistence). Udávaná prevalence CFRD závisí hlavně na úrovni péče o nemocné a na používaných metodách screeningu, proto se uvádí v jednotlivých

populacích ve velkém rozptylu. Moran zjistila, že ve věkové skupině 10–20 let má CFRD 20 % pacientů, mezi 20. a 30. rokem 40 % pacientů a nad 30 let věku dosahuje prevalence diabetu 50 %.⁽²⁾

CFRD je spojen s vyšší morbiditou a 6× vyšší mortalitou ve srovnání se stejně starými pacienty s CF, kteří mají normální glukózovou toleranci (NGT). U žen s CF se objevuje diabetes v průměru o 5 let dříve v porovnání s muži.⁽³⁾

PATOFYZIOLOGIE CFRD

Patofyziologie CFRD není zcela jasná. Jedna z teorií předpokládá, že v počátečním stadiu, pravděpodobně vlivem obstrukce a dilatace pankreatických vývodů, dochází k intersticiálnímu edému a k ischemickým změnám ostrůvků. Jiná teorie předpokládá, že díky fibrotické přestavbě pankreatu dochází k redukci počtu ostrůvků a tím ke snížení počtu funkčních β -buněk. Zdá se však, že tyto procesy probíhají souběžně. Důsledkem je v obou případech nedostatečné uvolňování inzulinu, postupný rozvoj porušené glukózové tolerance a následně CFRD.

Během let dochází i ke změnám inzulinové rezistence. Zpočátku je u CF pacientů senzitivita k inzulinu zvýšena, později se začínají objevovat hyperglykemie, které vedou k rozvoji periferní inzulinové rezistence. Zároveň je u pacientů s CF zvýšena clearance inzulinu o 30–40 % – to znamená, že inzulin je rychleji odbouráván. Všechny tyto děje vedou k prohlubování inzulinopenie a glukózová tolerance se stále zhoršuje, proto výskyt diabetu stoupá s věkem.^(4,5)

Na rozvoj CFRD mají také vliv mutace *CFRD* genu. Homozygoti pro mírné mutace IV. třídy mají menší výskyt diabetu oproti homozygotům nesoucím mutace II. třídy. Asociované CFRD a HLA (DR3, DR4, DR3/4 a HLA DR2) nebyla prokázána.

V současnosti se začaly používat modulátory CFTR kanálu, a tím se výrazně mění životní prognóza pacientů s určitými typy mutací. Předpokládá se, že se také sníží počet komplikací, jako je CFRD.

KLINICKÉ DŮSLEDKY CFRD

CFRD probíhá plíživě, klasické příznaky diabetu jako polyurie a polydipsie se objevují zřídka. Typická diabetická ketoacidóza je u pacientů s CF vzácná. Je sice snížena inzulinová sekrece podobně jako u diabetes mellitus 1. typu, ale inzulin je stále v určitém množství produkován. Zároveň klesá produkce glukagonu, proto je tvorba ketolátek potlačena. U pacientů s CFRD se zhoršuje stav výživy a rozvíjí se těžší postižení plic. Lanng prokázala, že 2–4 roky před diagnózou CFRD pomocí oGTT, tedy ve zcela bezpříznakovém stadiu, již dochází ke zhoršování funkce plic.⁽⁶⁾ Na poškození funkce plic se nepřímo podílí hyperglykemie, která zvyšuje produkci kyslíkových radikálů a navíc i zánětlivých mediátorů. Chronický zánět vede k signifikantnímu zvýšení produkce prozánětlivých cytokinů – hlavně IL-6, TNF- α a solubilního receptoru TNF- α .⁽⁷⁾

Vzhledem k negativnímu vlivu CFRD na životní prognózu pacientů je nutné pravidelně provádět screening. V současné době se za zlatý standard považuje oGTT, který se provádí pravidelně u dětí starších 10 let.⁽⁸⁾ Díky rozvoji technologií v léčbě diabetu se do popředí dostává i používání senzorů ke kontinuálnímu monitorování glykemie CGM (continuous glycemic monitoring). V blízké budoucnosti možná nahradí oGTT, který někteří pacienti obtížně tolerují.

TERAPIE CFRD

CFRD léčíme vždy inzulinem. Inzulin je výrazně anaboličtý hormon a je důležitý pro metabolismus proteinů. Pokud je narušena sekrece inzulinu nebo je přítomna inzulinová rezistence, klesá supresní efekt inzulinu na proteinový katabolismus. Dochází k negativní proteinové bilanci a k signifikantní redukci dýchacích svalů a bránice, což vede jak k poklesu funkce plic, tak i ke zhoršení stavu výživy. Poškození nekoreluje s délkou trvání diabetu ani s výší glykosylovaného hemoglobinu HbA1c.⁽⁹⁾ Po zahájení léčby inzulinem dojde během 1–2 let ke zlepšení funkce plic i stavu výživy.^(10–12)

Terapie je vysoce individuální a vychází ze stadia CFRD. V počátku se používá intermediální inzulin buď samotný, nebo v kombinaci s rychlým inzulinem, později se léčba neliší od diabetes mellitus 1. typu. Podávají se vícečetné denní injekce inzulinu, stále více se také uplatňuje léčba inzulinovou pumpou spolu se senzorem ke kontinuálnímu monitorování glykemií ve formě hybridní uzavřené smyčky.

DIETA U CFRD

Dieta u pacientů s CFRD patří do rukou **specializovaného nutričního týmu**, nikoliv pouze běžného diabetologa. Pacienti s CFRD nesmějí mít restrikcii energie a sacharidů, jak je to obvyklé u léčby jiného typu diabetu. Doporučený energetický příjem je v průměru 120–150 % obvyklého denního množství ve vztahu k věku. Dieta u CFRD musí být bohatá na tuky i bílkoviny, není restrikce žádného typu tuků. Doporučované množství sacharidů, vhodné pro ostatní diabetické pacienty, je u osob s CFRD absolutně nedostatečné. **Nasazení takové diety by vedlo ke ztrátě hmotnosti a následně k celkovému zhoršení klinického stavu.** Naopak doporučujeme během dne **opakovaný a dostatečný příjem sacharidů**. Na rozdíl od ostatních diabetických nemocných vyšší podíl vlákniny ve stravě pacienta s CFRD není žádoucí.

ZÁVĚR

Výskyt CFRD ovlivňují hlavně věk, mutace CFTR genu, pankreatická insuficience a pohlaví. Včasná diagnostika CFRD může velmi příznivě ovlivnit životní prognózu pacientů s CF. Strategie léčby a **používaná dieta se výrazně odlišuje od pacientů s diabetem jiné etiologie**. Nelze omezovat energetický příjem ani příjem tuků a sacharidů. Naopak

konsumace sacharidů je omezena pouze rámcově, což platí u volných cukrů a sladkých nápojů. V diagnostice a léčbě CFRD se stále více používají nové technologie. V časných stadiích CFRD má své místo kontinuální monitorování glykemií (CGM), v léčbě pokročilých stadií diabetu se do popředí dostává léčba hybridní uzavřenou smyčkou (inzulinová

pumpa spolu se senzorem CGM), což zvyšuje flexibilitu, dovoluje lépe stabilizovat glykemie, a tím omezit negativní dopady hyperglykemie na rozvoj mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací u těchto pacientů.

Pouze týmová spolupráce může vést k včasné diagnóze a úspěšné léčbě CFRD. |

LITERATURA

1. Rosan RC, Shwachman H, Kulczycki I. Diabetes mellitus and cystic fibrosis of the pancreas. Am J Dis Child 1962; 104: 625–63.
2. Moran A, Hardin D, Rodman, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. A consensus conference report. Diabet Res Clin Pract 1999; 45: 61–73.
3. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliot GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. J Pediatr 1988; 112: 373–377.
4. Hardin D, Leblanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. Diabetes 1999; 49: 082–1087.
5. Hardin D, Leblanc A, Marschall G, et al. Mechanism of insulin resistance in cystic fibrosis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281: 1022–1028.
6. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, et al. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. Eur J Pediatr 1992; 15: 684–697.
7. Ionescu AA, Nixon LS, Luzio S, et al. Pulmonary function, body composition, and protein catabolism in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(4): 495–500.
8. Ode KL, Ballman M, Batterrati A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 2022; 23: 1212–1228.
9. Wanke T, Formanek D, Auinger M, et al. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulin-dependent diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 97–100.
10. Lohr M, Goerchen P, Nizze H, et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes: a immunocytological and morphometrical study. Virchow Arch A Pathol Anat 1989; 414: 179–185.
11. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. Acta Paediatr 1994; 83: 849–853.
12. Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic fibrosis related diabetes mellitus. Acta Paediatr 2001; 90: 515–519.



Pro kliniku v Praze

HLEDÁME LÉKAŘE/LÉKAŘKU se specializací v PEDIATRII.

POŽADUJEME: VŠ vzdělání se specializací v oboru, chuť k osobnímu rozvoji, smysl pro týmovou spolupráci, empatické jednání, pozitivní přístup ke klientům, dobré komunikační schopnosti, znalost ANJ vítaná.

NABÍZÍME:

- práci v moderně vybaveném pracovišti v centru Prahy
- plný i zkrácený úvazek
- systém motivačních výkonnostních odměn
- příspěvek na stravování
- parkování v prostorách kliniky
- 5 týdnů dovolené
- slevy u smluvních partnerů
- asistenční službu ELA
- podporu dalšího vzdělávání a rozvoje
- přátelský tým a příjemné pracovní prostředí



V případě zájmu zašlete životopis na:

kariera@mapogroup.cz

kariera.mapogroup.cz