

# Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi

---

Jelavić, Helena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:998357>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Jelavić**

**Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Jelavić**

**Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

**ABC** transporter koje koristi energiju vezanja adenozin trifosfata (eng. *ATP – binding cassette transporter*)

**ABPA** alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (eng. *allergic bronchopulmonary aspergillosis*)

**ANO-1** Anoctamin-1 protein

**ASL** površinska tekućina dišnih puteva (eng. *airway surface liquid*)

**ATP** adenozin trifosfat (eng. *adenosine triphosphate*)

**BMI** indeks tjelesne mase (eng. *Body Mass Index*)

**cAMP** ciklički adenozin monofosfat (eng. *cyclic adenosine monophosphate*)

**CF** cistična fibroza (eng. *cystic fibrosis*)

**CFLD** jetrena bolest pridružena cističnoj fibrozi (eng. *cystic fibrosis liver disease*)

**CFRD** šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi (eng. *cystic fibrosis related diabetes*)

**CFSPID** pozitivni probir na cističnu fibrozu s nejasnom dijagnozom (eng. *CF screen positive inconclusive diagnosis*)

**CFTR** transmembranski regulator provodljivosti (eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

**CGM** kontinuirano mjerenje glukoze (eng. *continuous glucose monitoring*)

**CPET** ergospirometrija (eng. *CardioPulmonary Exercise Testing*)

**CRMS** metabolički sindrom povezan s cističnom fibrozom (eng. *CFTR-related metabolic syndrome*)

**CRP** C-reaktivni protein

**DIOS** sindrom distalne crijevne opstrukcije (eng. *distal intestinal obstruction syndrome*)

**DM 1** šećerna bolest tipa 1 (eng. *Diabetes Mellitus type 1*)

**DM 2** šećerna bolest tipa 2 (eng. *Diabetes Mellitus type 2*)

**DNK** deoksiribonukleinska kiselina

**ECFS** Europsko društvo za cističnu fibrozu (engl. *European Cystic Fibrosis Society*)

**EMA** Europska agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*)

**FDA** Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)

**FEV<sub>1</sub>** forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (eng. *forced expiratory volume*)

**GERB** gastroezofagealna refluksna bolest (eng. *gastroesophageal reflux disease*)

**GLP-1** glukagonu sličan peptid 1 (eng. *glucagon-like peptide-1*)

**GUK** glukoza u krvi

**HbA1c** glikozilirani hemoglobin

**ICM** mjerenje razlike potencijala u uzorku rektalne sluznice (eng. *intestinal current measurement*)

**IFG** hiperglikemija natašte (eng. *impaired fasting glucose*)

**IGT** poremećena tolerancija glukoze (eng. *impaired glucose tolerance*)

**INDET** nedefinirana hiperglikemija (eng. *indeterminate glycemia*)

**IRT** imunoreaktivni tripsinogen

**ISPAD** Međunarodno društvo za dijabetes u djece i adolescenata (eng. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*)

**MHC** glavni kompleks histokompatibilnosti (eng. *major histocompatibility complex*)

**MI** mekonijski ileus (eng. *meconium ileus*)

**NET** neutrofilne ekstracelularne zamke (od eng. *neutrophil extracellular traps*)

**NGT** normalna tolerancija glukoze (eng. *normal glucose tolerance* )

**NPD** mjerenje električnog potencijala nosne sluznice (eng. *nasal potential difference*)

**OGTT** oralni pokus opterećenja glukozom (eng. *oral glucose tolerance test*)

**PAP** protein povezan s pankreatitisom (eng. *pancreatitis-associated protein*)

**PERT** terapija enzimima gušterače (eng. *pancreatic enzyme replacement therapy*)

**RH** Republika Hrvatska

**SAD** Sjedinjene Američke Države

## SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2. CISTIČNA FIBROZA.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Kratka povijest .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Epidemiologija.....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Genetska podloga .....</b>	<b>3</b>
<b>2.4 Patofiziologija .....</b>	<b>6</b>
<b>2.5 Klinička slika .....</b>	<b>7</b>
<b>2.6 Dijagnostika .....</b>	<b>9</b>
<b>2.7 Liječenje .....</b>	<b>11</b>
<b>3. ŠEĆERNA BOLEST PRIDRUŽENA CISTIČNOJ FIBROZI.....</b>	<b>14</b>
<b>3.1 Općenito o šećernoj bolesti pridruženoj cističnoj fibrozi .....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Patofiziologija .....</b>	<b>15</b>
<b>3.3 Usporedba sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2 .....</b>	<b>17</b>
<b>3.4 Šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom i pluća.....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Dijagnostika .....</b>	<b>21</b>
<b>3.6 Liječenje .....</b>	<b>24</b>
<b>4. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>26</b>
<b>5. ZAHVALE .....</b>	<b>27</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>28</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>32</b>



## SAŽETAK

### Naslov: Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi

**Helena Jelavić**

Cistična fibroza (CF) je najčešća autosomno-recesivno nasljedna bolest u ljudi bijele rase koja bitno skraćuje životni vijek. Posljednjih smo desetljeća došli do brojnih novih saznanja i bolje razumijemo patofiziologiju bolesti, što nam je pomoglo u dijagnostici i metodama liječenja, ali je također otkrilo složenost bolesti. CF je progresivna bolest koja se liječi od trenutka postavljanja dijagnoze do kraja života, a oboljeli s vremenom razvijaju različite i u pravilu sve složenije kliničke slike. Posljedica mutacije gena za CF je disfunkcija proteina - transmembranskog regulatora provodljivosti (CFTR protein) koji služi kao kloridni kanal, a nalazi se na epitelnim stanicama u egzokrinim žlijezdama i drugdje u tijelu. Iako su najrazorniji simptomi CF povezani s plućima, bolest zahvaća više organskih sustava, a gotovo polovica svih bolesnika s CF razvija i dijabetes koji se zove šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi (CFRD). To je posebni oblik šećerne bolesti, izravna posljedica CF, i dijeli karakteristike s dijabetesom tipa 1 i tipa 2. Ovaj rad pregled je trenutnog razumijevanja patogeneze CFRD-a, opisuje kliničku prezentaciju, metode probira i dijagnoze te suvremene metode liječenja. Primarni uzrok CFRD-a je relativna inzulinska insuficijencija uzrokovana uništenjem Langerhansovih otočića gušterače. Početna faza bolesti često je asimptomatska zbog čega se u oboljelih od CF od desete godine života nadalje preporučuje aktivno tragati za bolešću, odnosno jednom godišnje učiniti oralni pokus opterećenja glukozom. Kako CFRD povećava morbiditet i smrtnost u oboljelih od CF-a važno ga je što ranije prepoznati i početi provoditi terapiju da bi se spriječili nepovoljni klinički ishodi. Terapija CFRD-a uključuje praćenje razine glukoze u krvi i održavanje tih razina u granicama normale. Ovo se najčešće postiže inzulinom i primjerenom prehranom koja se bitno razlikuje od prehrane za druge vrste dijabetesa.

**Ključne riječi:** Cistična fibroza, Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi, Šećerna bolest

## **SUMMARY**

### **TITLE: Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus**

**Helena Jelavić**

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disorder among Caucasians that significantly shortens life expectancy. In recent decades we have gained an abundance of new insights and better understand the pathophysiology of the disease. This enabled improved diagnostic and therapeutic approaches, but also revealed the complexity of the disease. CF is a progressive disease that is treated from the moment of diagnosis to the end of a person's life, and over time, patients develop different and overall more complex clinical presentations. The consequence of gene mutation in CF is the dysfunction of a protein – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), a protein that acts as a chloride channel and is expressed on epithelial cells in the exocrine glands and elsewhere in the body. Although the most severe symptoms of CF are related to the lungs, the disease affects multiple organ systems, and nearly half of all CF patients develop a type of diabetes called cystic fibrosis related diabetes (CFRD). It is a distinct form of diabetes, a direct consequence of CF, and shares some of its characteristics with both type 1 and type 2 diabetes. This thesis reviews the current understanding of CFRD pathogenesis, describes clinical presentation, screening and diagnostic methods as well as modern treatment methods. The primary cause of CFRD is relative insulin insufficiency caused by the destruction of the pancreatic islets of Langerhans. The initial phase of the disease is often asymptomatic, thus active screening for the disease in CF patients is recommended from the age of ten onwards, performing oral glucose tolerance test once a year. As CFRD increases morbidity and mortality in CF patients, early recognition and therapy initiation are important to prevent adverse clinical outcomes. CFRD therapy involves monitoring blood glucose levels and keeping those levels within normal limits. This is most often achieved with insulin and an appropriate diet that is significantly different from the diet for other types of diabetes.

**Keywords:** Cystic fibrosis, Cystic fibrosis related diabetes mellitus, Diabetes mellitus

## 1. UVOD

Cistična fibroza (CF, od eng. *cystic fibrosis*) je najčešća nasljedna bolest pripadnika bijele rase koja bitno skraćuje životni vijek (1). Nastaje mutacijom u genu za transmembranski regulator provodljivosti (CFTR, od eng. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) što uzrokuje disfunkciju CFTR proteina koji ima funkciju kloridnog kanala na apikalnim membranama epitelnih stanica egzokrinih žlijezda i drugdje u organizmu. Ovo vodi do tipične kliničke slike CF koju obilježava insuficijencija gušterače, kronična plućna bolesti, malnutricija i izrazito slan znoj. Kroz zadnjih nekoliko desetljeća došlo je do naglog napretka u razumijevanju i liječenju CF. Sve šire uvođenje novorođenačkog probira u mnoge države je omogućilo raniju dijagnozu CF i raniji početak simptomatskog liječenja (2). Bolje poznavanje genetske podloge bolesti dovelo je do novih terapijskih mogućnosti u vidu CFTR modulatora koji ciljano djeluju na sam genski produkt (3). Ovi bi lijekovi mogli uvelike promijeniti tijek bolesti, tj. živote mnogih oboljelih. Uz nove terapijske mogućnosti i multidisciplinarni pristup liječenja u specijaliziranim CF centrima, oboljeli od CF danas imaju mogućnost doživjeti pedeset godina ili više. Ovo produljenje životnog vijeka sa sobom nosi sve češću pojavu komplikacija CF o kojima nemamo jednako detaljna saznanja. Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi (CFRD, od eng. *cystic fibrosis related diabetes*) je jedna od tih komplikacija. Iako je CFRD prepoznat još prije pola stoljeća kao poseban klinički entitet, mnoge stvari o ovoj bolesti su nam još nepoznate ili nedovoljno razjašnjene. Glavno obilježje CFRD-a je relativna inzulinska insuficijencija uzrokovana uništenjem Langerhansovih otočića gušterače, ali točni mehanizmi nastanka se još otkrivaju (4). Trenutačno postoje smjernice za dijagnozu i terapiju CFRD-a temeljene na našim saznanjima o šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2 (5). Zbog ovoga se ispituju brojne nove dijagnostičke i terapijske mogućnosti koje se prilagođavaju posebnostima koje CFRD sa sobom nosi. Kako je dijagnoza CFRD-a rizični faktor za pogoršanje plućne funkcije, češće infekcije mikroorganizmima i lošiji nutritivni status, napredovanje u njenom razumijevanju bi pomoglo i u liječenje same CF (6).

## 2. CISTIČNA FIBROZA

### 2.1 Kratka povijest

Još se u šesnaestom stoljeću u medicinskim zapisima spominjala poveznica između dojenčadi slane kože s ranom smrću u djetinjstvu. Po tim osobitostima CF je dugo bila znana kao „bolest djece slanog poljupca i kratkog životnog vijeka“ (1). No CF je kao zaseban klinički entitet prvi put opisala Dr. Dorothy Anderson 1938. godine. Nakon obdukcije preminule dojenčadi s malapsorpcijskim sindromom opisala je cistični preobražaj izvodnih žljezdanih kanalića i fibrozu gušterače. Iz tog razloga je bolest nazvala „cističnom fibrozom gušterače“ (7,8). Zbog gustog i žilavog sekreta u žljezdanim kanalićima bolest je nedugo nakon toga bila poznata i pod nazivom mukoviscidoza. Tada je očekivano trajanje života za oboljele bilo šest mjeseci te je većina djece umrla od posljedica teške pothranjenosti i respiratornih infekcija. U zadnjih osamdeset godina brojnim se otkrićima uspjelo doći do jednog detaljnog razumijevanja mehanizma same bolesti i novih metoda liječenja. CF se dugo smatrala isključivo pedijatrijskom dijagnozom, a danas oboljeli uz pravovremeno i adekvatno liječenje mogu doseći dob od pedeset godina i više. Povećano očekivano trajanja života sa sobom nosi nove izazove s kojima se sada suočavamo, a CFRD je jedan od njih.

### 2.2 Epidemiologija

CF je najčešća nasljedna smrtonosna bolest u pripadnika bijele rase u Europi i SAD-u, međutim bilo koja rasa i etnička skupina može biti zahvaćena. U registru Europskog društva za cističnu fibrozu (ECFS, od eng. *European Cystic Fibrosis Society*) iz 2018. godine ukupni broj registriranih bolesnika u Europi je bio 49 886, dok je u SAD-u on bio 30 775 (9,10). Točnu incidenciju na nekom većem području je ponekad teško utvrditi zbog razlike u kvaliteti ili samom postojanju nacionalnih registara u različitim zemljama. Prema podacima iz ECFS-a Europa ima najveću incidenciju CF od svih kontinenata. Ona je 1:2000 – 3000 s višom incidencijom u sjevernoj, sjeverozapadnoj i srednjoj Europi. Najviša je u Irskoj gdje je 1:1356. U SAD-u je ona 1:2500, no

postoje razlike u rasprostranjenosti po kontinentu te je viša u pripadnika bijele rase. Južna Amerika ima veliku rasnu raznovrsnost pa je zbog toga incidencija 1:3500 – 8500. Na temelju dostupnih podataka o prijavljenima incidencija se u Aziji kreće od 1:4000 – 10 000 u zapadnoj Aziji pa sve do 1: 100 000 – 350 000 u istočnoj Aziji (11).

Statistike pokazuju da Azija i Afrika imaju najniže stope oboljelih, ali ta se tvrdnja zadnjih godina sve više dovodi u upit. Osim manjka nacionalnih registara na tim područjima, ima dokaza da se u azijskim populacijama fenotip razlikuje od onog kod bijele rase čak i ako su homozigoti za istu mutaciju (2). Zbog prilagođenosti dijagnostičkih kriterija ekspresiji bolesti u bijelaca mnogi slučajevi CF nikada nisu prepoznati. U Africi je velika prevalencija drugih bolesti koje uzrokuju visoku smrtnost u male djece (poput tuberkuloze i malnutricije) što opet dovodi do znatnog propuštanja dijagnoza CF.

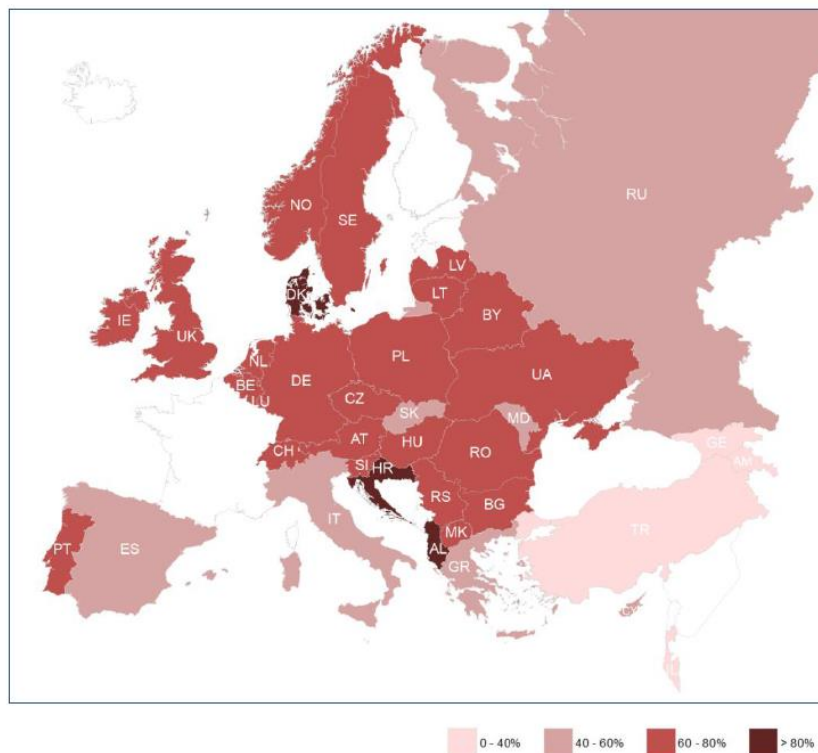
Zadnjih godina se u Europi i SAD-u zbog napretka brige za oboljele i novih terapijskih mogućnosti primjećuje trend porasta udjela starijih od osamnaest godina. Naspram toga broj mlađih od osamnaest godina ostaje relativno stabilan. U 2018. godini u SAD-u odrasli su činili 54,6% registriranih, dok je taj broj 1988. godine bio 29,4 % (9). U Europi je broj odraslih 2018. bio 51,2%. Smatra se da bi u najrazvijenijim europskim državama taj broj mogao porasti na 70% do 2025. godine (12). Prema spolu CF je nešto češća u muškaraca (52,5%) nego što je u žena (47,5%). No veća smrtnost je zabilježena kod žena u razdoblju adolescencije i mlađe odrasle dobi (10,13).

U Republici Hrvatskoj su, prema podacima iz 2018. godine, registrirane 132 osobe oboljele od CF. Incidencija je kod nas 1:2500 iz čega je vidljivo da se CF često ne prepozna. Među oboljelima je 62.9% mlađih od osamnaest godina i 37.1% starijih. Uspoređujući ovo s Europom vidljivo je da još uvijek zaostajemo u proporciji odrasle populacije s CF. Medijan dobi postavljanja dijagnoze je kod nas pet mjeseci (10).

### **2.3 Genetska podloga**

CF nastaje zbog mutacije na CFTR genu koja uzrokuje poremećenu sintezu CFTR proteina koji je prisutan u mnogim organskim sustavima tijela. Prenosi se autosomno-recesivnim obrascem

nasljeđivanja što znači da se javlja u osoba koje od oba roditelja naslijede po jedan mutirani gen. Sam gen se nalazi na dugom kraku 7. kromosoma na položaju q31.2. Trenutačno je u bazi podataka Cystic Fibrosis Mutation Database zabilježeno 2104 različitih patogenih mutacija CFTR gena (14). Među njima najčešća je mutacija F508del koja uzrokuje deleciju triju baza koje kodiraju fenilalanin na 508. mjestu sekvencijskog slijeda aminokiselina. Iako je u svakoj državi u Europi ta mutacija najčešća, unutar same Europe postoji razlika u rasprostranjenosti što prikazuje Slika 1. Najučestalija je u Albaniji, Danskoj i Hrvatskoj. U RH je ta učestalost 81,3%. Od toga su homozigoti za mutaciju F508del 65.9%, heterozigoti 30.9%, dok 3.3% čine druge mutacije (10).



**Slika 1.** Geografska raspodjela mutacije F508del u Europi. Prema: ECFS (2018), str. 175. (10)

Mutacije tradicionalno dijelimo u šest klasa. Klase se međusobno razlikuju po stupnju i načinu na koji mutacije utječu na sintezu, funkciju i stabilnost CFTR proteina. Ova podjela nije savršena te među klasama zna biti preklapanja (15). Nakon otkrića i uvođenja CFTR modulatora u farmakoterapiju CF, De Beock i Amaral su ovoj podjeli dodali sedmu klasu koja obuhvaća

mutacije na koje ta terapija neće djelovati (2). Međutim klasa VII ima isti klinički ishod kao klasa I. Osnovna obilježja ovih klasa su navedena u Tablici 1.

**Tablica 1.** Klase mutacija i njihovi primarni defekti, primjeri mutacija i terapijske strategije. Prema: Marson i sur. (2016) (16)

Tradicionalna klasifikacija	Klasa I		Klasa II	Klasa III	Klasa IV	Klasa V	Klasa VI
De Boeck i Amaral klasifikacija	Klasa VII	Klasa I	Klasa II	Klasa III	Klasa IV	Klasa V	Klasa VI
CFTR defekt	nema mRNA	nema proteina	nema transporta proteina	poremećena provodljivost kanala	smanjena provodljivost kanala	smanjena količina proteina	smanjena stabilnost proteina
Primjeri mutacija	Dele2,3(21 kb), 1717-1G→A	Gly542X, Trp1282X	Phe508del, Asn1303Lys, Ala561Glu	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Arg117His, Arg334Trp, Ala455Glu	3272-26A→G, 3849+10 kg C→T	c.120del123, rPhe580del
Modulacijska terapija	neizvediva	spašavanje sinteze proteina	spašavanje transporta proteina	obnavljanje provodljivosti kanala	obnavljanje provodljivosti kanala	ispravljanje prekranjanja RNA	promoviranje stabilnosti
Lijekovi (odobreno)	„bypass“ terapija (ne)	„read-through“ spojevi (ne)	korektori (da)	potencijatori (pojačivači) (da)	potencijatori (pojačivači) (ne)	Antisense oligonukleotidi, korektori (ne)	stabilizatori (ne)
Prezentacija bolesti	Teža klinička ekspresija bolesti				Blaža klinička ekspresija bolesti		

Odnos fenotipa i genotipa u CF je vrlo složen. Težina bolesti i način ekspresije na pojedinim organima velikim dijelom ovisi o klasi mutacije i funkciji CFRT proteina. Gušterača je primjer zahvaćenog organa gdje disfunkcija velikim udjelom korelira sa klasom mutacije i oboljeli s istim genotipom imaju sličan klinički fenotip. Međutim plućna bolest u oboljelih s istom mutacijom može biti jako varijabilnog tijeka (15,17). Takva heterogenost fenotipa se može objasniti utjecajem drugih čimbenika kao što su modificirajući geni, faktori okoliša i epigenetske promjene. Metilacija DNK na CFTR genu i drugim genima povezanim s funkcijom pluća je promijenjena u oboljelih, što utječe na izgled njihove kliničke slike (18). Kroz povijest se smatralo da prenositelji CF koji imaju samo jedan neispravan CFTR gen (heterozigoti) nisu pod povećanim rizikom od stanja povezanih s CF u usporedbi sa zdravom populacijom koja nema CF. No neke studije su ipak uočile da povećan rizik ipak postoji u više organskih sustava. Povećan rizik je zabilježen i za bolesti od prije povezane s prenositeljima (poput bronhiektazija, pankreatitisa i muške neplodnosti) kao i za one s kojima se status prenositelja nije povezivao (dijabetes, nizak rast, kolelitijaza) (19).

## 2.4 Patofiziologija

CFTR protein je ionski kanal reguliran cikličkim adenozin monofosfatom (cAMP, od eng. *cyclic adenosine monophosphate*). On pripada obitelji transportera koji koriste energiju vezanja adenozin trifosfata (ABC transporter, od eng. *ATP – binding cassette transporter*). CFTR protein je jedini među ABC transporterima koji je ionski kanal, a ne ionski transporter. Dok drugi ABC transporteri koriste slobodnu energiju dobivenu od hidrolize adenozin trifosfata (ATP, od eng. *adenosine triphosphate*) za transport aniona, CFTR protein ostaje otvoren s obje strane membrane da bi anioni mogli prolaziti kroz njega duž elektrokemijskog gradijenta. Sam kanal se sastoji od pet domena: dvije transmembranske domene (TMD1 i TMD2), dvije domene vezanja nukleotida (NBD1 i NBD2) i jedna regulatorna domena (R) jedinstvena za CFTR protein. Fosforilacija regulatorne domene je zaslužna za održavanje prohodnosti kanala (20). Najveća važnost CFTR proteina je u transportu i regulaciji kloridnih iona, ali također sudjeluje u transportu iona natrija i bikarbonata, te je u interakciji s drugim ionskim kanalima poput epitelnog natrijskog kanala osjetljivog na amilorid (ENaC) (1,17). Mutacija CFTR gena može dovesti do poremećaja u svakom od koraka sinteze CFTR proteina što na kraju rezultira defektnim formiranjem kanala. Neispravan kanal remeti transport iona niz elektrokemijski gradijent što vodi do kliničke slike CF (3). Kako se CFTR protein nalazi na apikalnoj membrani epitelnih stanica egzokrinih žlijezda, ionski poremećaj u njima dovodi do stvaranja guste, ljepljive sluzi koja je glavno obilježje bolesti.

U respiratornom sustavu, gdje je klinička slika CF najizraženija, CFTR protein nalazimo u submukoznim žlijezdama i na apikalnoj površini respiracijskog epitela bronha. Poremećen protok iona ovdje uzrokuje manjak kloridnih iona u lumenu i povećanu resorpciju natrijevih iona i vode u stanice. Sekret je u bronhima zbog toga gust, ljepljiv i viskozan. Takav sekret se ne može odstraniti normalnom aktivnošću mukocilijarnog aparata što dovodi do začepljenja malih dišnih puteva. Debeli sloj takvog sekreta stvara anaerobne uvjete i potiče bakterije poput *Pseudomonas aeruginosa* da stvaraju biofilm u plućima. Ovo uzrokuje kroničnu infekciju i kroničnu neutrofilnu upalu što vodi do daljnje destrukcije tkiva. U mnogih oboljelih od CF su upalna zbivanja u dišnim putevima primijećena i prije pojave prve infekcije, ali točan mehanizam ove pojave je još nerazriješen (21). CFTR protein osim toga provodi bikarbonatne ione i utječe na pH površinske tekućine dišnih puteva (ASL, od eng. *airway surfice liquid*). Disfunkcija CFTR proteina vodi do



promjene pH koji je bitan za obranu od bakterija što dodatno smanjuje djelotvornost urođene obrane od patogena (3,17).

Sličan je mehanizam i u izvodnim kanalićima gušterače. Zbog disfunkcije CFTR proteina kloridni ioni ostaju u stanicama, posljedično je smanjen i transport bikarbonatnih iona što vodi do stvaranja male količine sekreta koji nije dovoljno alkalni. Sekret začepljuje kanalića žlijezda koje se cistično prošire. Ovo, uz upalna zbivanja, konačno vodi do atrofije i fibroze žljezdanog tkiva. Ove promjene počinju *in utero* pa se velik broj oboljelih rađa ili s potpunom ili djelomičnom egzokrinom insuficijencijom (17). Čak 90-95% oboljelih ima insuficijenciju gušterače u kliničkoj prezentaciji (3). U žučnim vodovima, a djelomično i u sjemenovodu se ova zbivanja odvijaju istim načinom s istim ishodima. Osnovni mehanizam se jedino razlikuje u izvodnim kanalićima žlijezda znojnice. U zdravih pojedinaca CFTR protein služi za reapsorpciju kloridnih iona i iona natrija iz primarnog znoja. Zato se pri disfunkciji oni luče u pretjeranim količinama, pa znoj oboljelih ima karakterističan slan okus.

## 2.5 Klinička slika

CF je multiorganska bolest koja u različitim ljudi može imati jako varijabilnu kliničku sliku. Ovo je posljedica ne samo različitih CFTR mutacija već i modificirajućih gena i faktora okoliša. Tipična klinička slika CF koju najčešće susrećemo se sastoji od kronične plućne bolesti, insuficijencije gušterače, malnutricije i izrazito slanog znoja. CF se prema tome može prezentirati na tipičan, ali i atipičan način. Tipična manifestacija je ona u kojoj se od početka života javljaju prije opisani simptomi. Atipična manifestacija ima blaži klinički tijek i očuvanu funkciju gušterače, a prepoznaje se tek u adolescenciji ili odrasloj dobi. Uz ova dva tipa prezentacije postoje i oboljeli koji nemaju klasičnu kliničku sliku i dijagnostičke kriterije potrebne za dijagnozu CF. Te osobe često imaju samo jednu CFTR mutaciju i bolest im se prezentira na samo jednom organu ili organskom sustavu. Takve manifestacije opisujemo kao bolest s poremećajem CFTR funkcije (eng. *CFTR related disease*) (1).

Unutar respiratornog sustava neki od prvih simptoma znaju biti suh kašalj koji se pogoršava tijekom noći, bronhiolitis s opstruktivnom dispnejom i sipnja. Progresijom bolesti ovo vodi u

kroničnu bronhopneumoniju, kronični bronhitis, recidivirajuće bronhopneumonije, hiperinflaciju pluća i bronhiektazije. Tipični mikroorganizmi koji uzrokuju kroničnu plućnu infekciju u CF su *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia* i *Burkholderia cepacia*, a u adolescenciji i odrasloj dobi često zna doći do pojave alergijske bronhopulmonalne aspergiloze (ABPA, od eng. *allergic bronchopulmonary aspergillosis*). Plućna bolest je obilježena plućnim egzacerbacijama koje se periodično javljaju i uzrokuju progresiju bolesti. Kronična respiratorna insuficijencija i *cor pulmonale* obilježavaju završnu fazu bolesti (17).

U gastrointestinalnom sustavu je najistaknutiji simptom kronična insuficijencija gušterače koja počinje već *in utero* i prisutna je u 85% oboljelih. Ostalih 15-20% koji imaju barem djelomično očuvanu funkciju gušterače imaju povećan rizik za razvoj akutnog rekurentnog ili kroničnog pankreatitisa. Kao posljedica insuficijencije nastaje maldigestija koja vodi do sekundarne malapsorpcije i steatoreje. Ako se ne liječi, ovo dugoročno vodi do nenapredovanja u rastu i izrazite pothranjenosti. Posljedica malapsorpcije je i manjak specifičnih tvari poput vitamina topljivih u mastima, cinka, selena, soli, linolenske kiseline i brojnih drugih, što uzrokuje brojne dodatne komplikacije. Osim toga postoji još niz manje čestih manifestacija u probavnom sustavu koje nastaju ili kao izravna posljedica bolesti ili su komplikacije bolesti i terapije. Velik broj se javlja prilikom rođenja ili u djetinjstvu. Prva prezentacija bolesti je u 10-20% bolesnika mekonijski ileus (MI, od eng. *meconium ileus*), a može se u novorođenačkoj dobi manifestirati i kao žutica produljena trajanja. Zbog čestih infekcija, kronične upale i antibiotske terapije zna doći do pojave sindroma crijevnog prerastanja bakterija, osobito kod onih koji su operirali MI. Rekurentni povremeni ileus ili subileus s opstrukcijom u ileocekalnom području zove se sindrom distalne crijevne opstrukcije (DIOS, od eng. *distal intestinal obstruction syndrome*) i javlja se u 16-20% oboljelih. On je ekvivalent MI u postnatalnoj dobi, a nastaje zbog žilave sluzi u probavnom sustavu i maldigestije. Bolest jetre pridružena cističnoj fibrozi (CFLD, od engl. *cystic fibrosis liver disease*) predstavlja važnu komplikaciju jer je treći po redu uzrok smrti kod oboljelih od CF. CFTR proteina nema u samim hepatocitima, no on je aktivan u intrahepatičkim i ekstrahepatičnim kolangiocitima. Staza i prelijevanje žuči uzrokuju oštećenje hepatocita i posljedični razvoj ciroze. CFLD i ciroza nastaju u djetinjstvu, s najvećom incidencijom oko 10. godine života, no bolest je obično dugo kompenzirana. Odrasli bolesnici s CF uz to imaju čak šest puta veći rizik od malignih bolesti u gastrointestinalnom sustavu u usporedbi sa zdravom populacijom, a najveći rizik je u dobi od 20 do 29 godina (17,22,23).

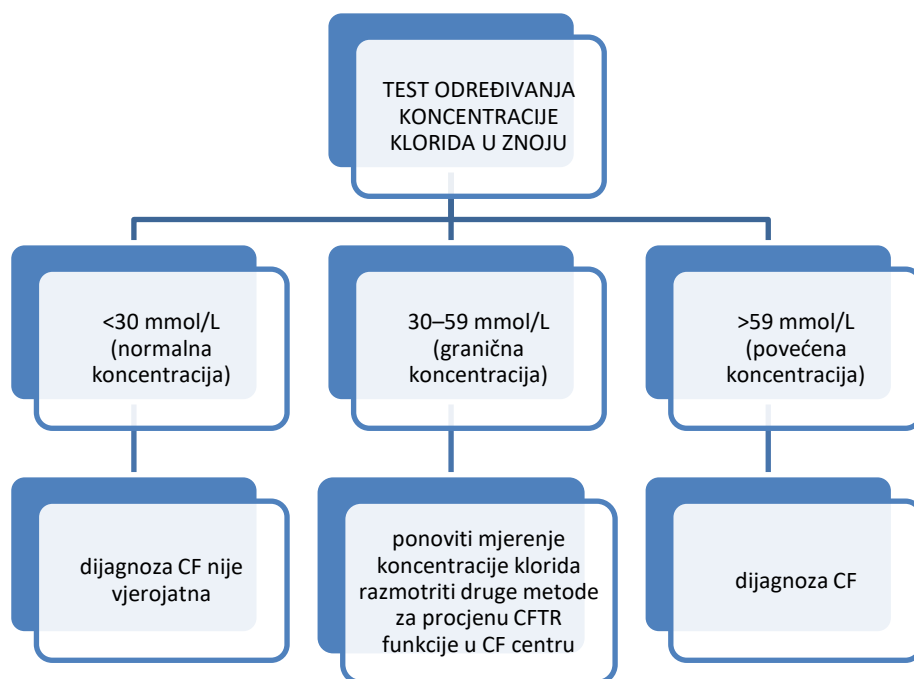
Endokrinološke komplikacije uključuju CFRD, poremećaj metabolizma kostiju (osteoporoza, osteopenija), niski rast i neplodnost u muškom spolu. Početak puberteta je u oboljelih često odgođen i do dvije godine, a oko 98% muškaraca je sterilno jer žilavi sekret uzrokuje opstrukciju u sjemenovodu što vodi do kongenitalne bilateralne aplazije sjemenovoda uz atrofiju dijela pasjemenika i sjemene vrećice. Plodnost je u žena održana, ali niža razina vlažnosti cervikalnog sekreta može dovesti do otežanog začeća. Depresija i anksioznost su u adolescenciji i odrasloj dobi oko 30% češći nego što su u zdravoj populaciji (17,24).

## 2.6 Dijagnostika

Napredak u razumijevanju genetske podloge CF i njezinih kliničkih manifestacija sa sobom nosi potrebu za konstantnim usavršavanjem i mijenjanjem dijagnostičkih metoda i kriterija. Sa sve većim naglaskom na koristi što ranije agresivne intervencije i terapije, novorođenački probir se pokazao izvrsnom metodom za sprječavanje propuštenih i odgođenih dijagnoza. U razvijenim zemljama svijeta gdje postoji visoka incidencija CF poput SAD-a i nekih zemalja Europe sve je više u uporabi novorođenački probir za CF. Uvođenje probira omogućuje postavljanje dijagnoze u asimptomatske ili minimalno simptomatske novorođenčadi. Probir se u RH trenutačno još ne provodi. Vrsta probira ovisi o državi, a neki od korištenih testova su mjerenje razine imunoreaktivnog tripsinogena (IRT) u krvi kombinirano s genetskim testiranjem, dvostruko IRT testiranje i PAP test (protein povezan s pankreatitisom, od eng. *pancreatitis-associated protein*) (12). Svaki od ovih testova započinje uzimanjem suhe kapi krvi iz pete novorođenčeta 48-72 h poslije rođenja. Pozitivan test novorođenačkog probira nije potvrda dijagnoze, nego znači visoku razinu sumnje. Stoga svako pozitivno novorođenče treba pregledati specijalistički tim za CF u roku 35-58 dana nakon rođenja zbog daljnje obrade za potvrdu dijagnoze. Važno je napomenuti da novorođenčad s MI ima veću učestalost lažno negativnih rezultata na novorođenačkom probiru te se na njih mora obratiti posebna pozornost (25).

Neovisno o postojanju programa novorođenačkog probira, sumnja na CF se mora pobuditi u sljedećim okolnostima: kod svakog pozitivnog rezultata na novorođenačkom probiru, kod prisutnosti karakterističnih simptoma ili kliničke slike te kod pozitivne obiteljske anamneze za CF (26). Ovo vrijedi ne samo za novorođenčad već i za odrasle osobe. Odrasli mogu imati blaži oblik

CF s kasnijim nastupom i prezentacijom samo u nekim organskim sustavima pa je dijagnoza u njih ponekad teža za postaviti. Braća i sestre već dijagnosticiranih se čak i u odsutnosti kliničke slike trebaju podvrgnuti dijagnostičkom postupku, jer je rizik bolesti kod njih 1:25. Polubraća i polusestre su ovdje isto uključeni jer je i kod njih rizik veći nego u zdrave populacije, to jest 1:100-300 (27). Nakon sumnje na CF, (u našim uvjetima temeljem kliničke prezentacije ili pozitivne obiteljske anamneze), dijagnozu potvrđujemo laboratorijskim dokazom disfunkcije CFTR proteina. Zlatni standard i prvi korak za potvrdu disfunkcije CFTR proteina je i dalje test određivanja koncentracije klorida u znoju. Vrijednosti testa i njihovo značenje za dijagnozu možemo vidjeti na Slici 2.



**Slika 2.** Dijagnostički standardi određivanja koncentracije klorida u znoju. Prema: Castellani i sur. (2018) (25)

Kod svakog bolesnika kojemu je utvrđena dijagnoza CF je poželjno utvrđivanje genske mutacije CFTR genetskom analizom ako ona već nije učinjena na probiru. Kod pojedinaca kod kojih dijagnoza nije vjerojatna (<30 mmol/L) može se ponoviti određivanje koncentracije klorida u znoju ako postoji pozitivna obiteljska anamneza ili ako dođe do pojave karakteristične kliničke slike. Dijagnoza CF se kod njih može uzeti u obzir samo ako razvoj kliničke slike i/ili genetska

analiza idu u prilog CF uz isključenje drugih etiologija. Pojedinci s graničnim koncentracijama nakon dva učinjena mjerenja koji imaju pozitivan test na probiru, simptome ili pozitivnu obiteljsku anamnezu trebaju utvrditi mutaciju proširenom genskom analizom i/ili dokazom disfunkcije CFTR proteina. Disfunkcija se dokazuje mjerenjem razlike potencijala u uzorku rektalne sluznice (ICM, od eng. *intestinal current measurement*) i/ili mjerenjem električnog potencijala nosne sluznice (NPD, od eng. *nasal potential difference*). Ako se na genetskom testiranju nađu dvije mutacije vezane s CF dijagnoza je vjerojatna. Ako mutacije nema i funkcija CFTR proteina je održana dijagnoza nije vjerojatna. Pri nalazu samo jedne CFTR mutacije ili mutacije neodređenog kliničkog značaja dijagnoza će ovisiti o ICM i NPD testovima. Održana funkcija CFTR proteina ide u prilog nepostojanja CF, disfunkcija znači vjerojatnu dijagnozu. Kod dvosmislenih rezultata treba razmotriti radi li se o jednoj od bolesti s poremećajem CFTR funkcije (eng. *CFTR related disease*). Ako je riječ o dvosmislenom rezultatu dijagnostičke obrade nakon pozitivnog probira, postavlja se opisna dijagnoza pozitivnog probira na CF s nejasnom dijagnozom (CFSPID, od eng. *CF screen positive inconclusive diagnosis*) ili u američkoj literaturi metaboličkog sindroma povezanog s CFTR (CRMS, od eng. *CFTR-related metabolic syndrome*) (26). Ove osobe treba jednom godišnje pratiti, jer se u nekih od njih kasnije može utvrditi da je ipak riječ o CF ili o jednoj od drugih definiranih bolesti povezanih s poremećenom CFTR funkcijom.

## 2.7 Liječenje

Kako je CF multiorganska bolest njeno je liječenje vrlo kompleksno i zahtijeva multidisciplinarni pristup da bi se zadovoljile sve terapijske potrebe pacijenata. Zbog toga se liječenje odvija u specijaliziranim centrima za CF ako oni u državi postoje. Liječenje je doživotno i zahtijeva visoki stupanj suradnje od strane bolesnika i njegove obitelji. Često se postavlja pitanje kada treba započeti s terapijom. Uočeno je da u periodu od šest mjeseci od rođenja već dođe do napredovanja bolesti. Dobar primjer je insuficijencija gušterače koja se javlja u 59-71% novorođenčadi odmah pri rođenju, ali unutar šest mjeseci taj se broj povisi za dodatnih 6-20%. Progresija bolesti u respiratornom i probavnom sustavu također ima bolje ishode kod što ranijeg započinjanja standardnog liječenja. Smatra se da bi zato rok početka liječenja trebao biti dva mjeseca od rođenja kod onih s tipičnom manifestacijom bolesti (28).

Simptomatsko liječenje je i dan danas glavni oslonac terapije u CF. Unutar dišnog sustava bitno je liječenje infekcija, upale i poticanje klirensa viskozne sluzi. Plućne infekcije se preveniraju i kontroliraju pomoću antibiotika koji se mogu davati intravenski, oralno i inhalacijski. Inhalacijski antibiotici, kao što su kolistin, tobramicin i aztreonam i levofloksacin, su bitni za tretiranje kroničnih kolonizacija uz pružanje najmanjih sistemskih nuspojava. Za upalu se koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, od eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), makrolidi te po potrebi inhalacijski i sistemski kortikosteroidi. Redovito i svakodnevno uklanjanje gustog sekreta se postiže posebnim fizikalnim mjerama drenaže prsnog koša. Prije toga je potrebno smanjiti viskoznost sluzi pomoću mukolitika, kao što su rekombinirana humana deoksiribonukleaza 1 (dornaza  $\alpha$ ), manitol i hipertonična otopina soli (3-12%-tni NaCl) (17,29). Iako ovaj pristup ima velik uspjeh u održavanju plućne funkcije, gotovo polovica odraslih i oko jedna trećina ukupnog broja oboljelih ima barem jednu egzacerbaciju godišnje koje su povezane s padom plućne funkcije (18). Liječe se intravenskim antibioticima, no najdjelotvorniji lijekovi, kao i mjesto i trajanje terapije se još ispituju. Da bi se prije uočio rizik za egzacerbaciju trenutno se istražuju razni biomarkeri poput C-reaktivnog proteina (CRP) i kalprotektina. Zadnja linija terapije za plućnu bolest je transplantacija pluća. Budući da je preživljenje u CF sve duže, tako su i pacijenti s potrebom za transplantacije sve stariji i imaju više komorbiditeta. Zbog toga danas postoji potreba za boljom identifikacijom onih koji će imati korist od postupka u vidu duljeg preživljenja. Preporuka je da bolesnika treba razmatrati za transplantaciju kad vrijednost FEV<sub>1</sub> padne ispod 30%. Neki od čimbenika koji pogoduju lošijem ishodu su ženski spol, *Burkholderia cepacia spp.* infekcija, niži indeks tjelesne mase (BMI, od eng. *Body Mass Index*), loše kontroliran CFRD i loš socioekonomski status (18,30).

Uz liječenje plućnih komplikacija, drugi temelj liječenja koji je produljio preživljenje u CF je prehrambena potpora pacijenata. Smjernice preporučuju da bi energetske unos u CF trebao biti 110-200% energetske unosa zdravih pojedinaca. Standard prehrane kod CF je zato visokokalorična prehrana uz korištenje nadomjesne terapije enzimima gušterače (PERT, od eng. *pancreatic enzyme replacement therapy*) i suplementacija vitamina topljivih u mastima (D,E,K,A). PERT se treba započeti čim se postavi dijagnoza insuficijencije gušterače. Potrebe pojedinaca se mogu dramatično mijenjati tijekom bolesti, a da bi se nutritivni status očuvao njegu je potrebno personalizirati u suradnji s nutricionistima specijaliziranim za CF. Kada ovaj način prehrane ne uspije spriječiti malnutriciju potrebno je prehranu provesti putem enteralne sonde da se spriječi

daljnje pogoršanje (31,32). Simptomatsko liječenje drugih komplikacije većinom je u rukama drugih specijalizacija (endokrinolozi, gastroenterolozi). Redovito savjetovanje s oboljelima i njihovom obitelji, psihološka potpora, fizioterapija i pravovremeno prepoznavanje i prevencija komplikacija su također od velikog značaja. Tjelovježba je još jedna od ključnih komponenti u liječenju CF. Viša razina tjelesne aktivnosti se povezuje s poboljšanom plućnom funkcijom (FEV<sub>1</sub>), s boljom kontrolom glikemije i s boljom mineralnom gustoćom kostiju. Osim toga aerobni kapacitet ima prognostički značaj za bolje preživljenje bolesnika. Stoga se testovi za procjenu aerobnog energetskega kapaciteta u bolesnika s CF preporučuju na godišnjoj bazi već od desete godine života. Dostupni su i jednostavni terenski testovi i sveobuhvatniji testovi poput ergospirometrije (CPET, od eng. *CardioPulmonary Exercise Testing*) (33).

Danas je terapija CF dopunjena funkcionalnim lijekovima – malim molekulama koje ciljano popravljaju narušenu funkciju defektnog genskog produkta – CFTR proteina. To su tzv. modulatori i utječu na sintezu CFTR proteina ili pojačavaju njegovu funkciju ionskog kanala ako je sinteza barem djelomično održana. Razlikujemo CFTR korektore (ispravljače) i potencijatore (pojačivače), a djelovanje pojedinog lijeka ovisi o tome koji defekt i mutacijsku klasu CFTR proteina oboljela osoba ima na oba alela. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, od eng. *Food and Drug Administration*) je prvi takav lijek, ivakaftor, registrirala još 2012. godine. Europska agencija za lijekove (EMA, od eng. *European Medicines Agency*) trenutačno ima četiri odobrena lijeka: ivakaftor, lumakaftor u kombinaciji s ivakaftorom i tezakaftor u kombinaciji s ivakaftorom, te trojnu terapiju ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor. Ivakaftor je pojačivač koji djeluje na klasu III CFTR mutacija koju ima 3-5% oboljelih. Kod tih mutacija sinteza proteina je održana, ali njegova uloga kao kanal je poremećena i nema normalnog protoka iona. Ivakaftor poboljšava strukturu kanala i pospješuje izmjenu kloridnih iona. Ovo je u praksi rezultiralo smanjenjem potrebe za transplantacijama pluća, produljenim preživljenjem, poboljšanom tolerancijom glukoze, reverzijom insuficijencije gušterače i jednim općim smanjenjem komplikacija. Najučestalija mutacija je F508del koja pripada u klasu II mutacija i na nju djeluju korektori tezakaftor i lumakaftor koji utječu na sintezu CFTR proteina. Ovi lijekovi kao monoterapija nisu pokazali značajnu korist, ali u kombinaciji s ivakaftorom vode do poboljšanja FEV<sub>1</sub> za 3-4% za F508del homozigote. Kombinacija ivakaftora s dva korektora u trojnu terapiju dodatno poboljšava sintezu CFTR proteina, a korist od ove terapije u istoj mjeri kao homozigoti imaju i heterozigoti za F508del mutaciju. Korist od primjene trojne terapije bi stoga imalo 85-90% oboljelih od CF. Zbog

visoke cijene su ovi lijekovi dostupni u samo ograničenom broju država, no njihovim uvođenjem bi se život brojnih pacijenata mogao promijeniti na bolje (2).

### 3. ŠEĆERNA BOLEST PRIDRUŽENA CISTIČNOJ FIBROZI

#### 3.1 Općenito o šećernoj bolesti pridruženoj cističnoj fibrozi

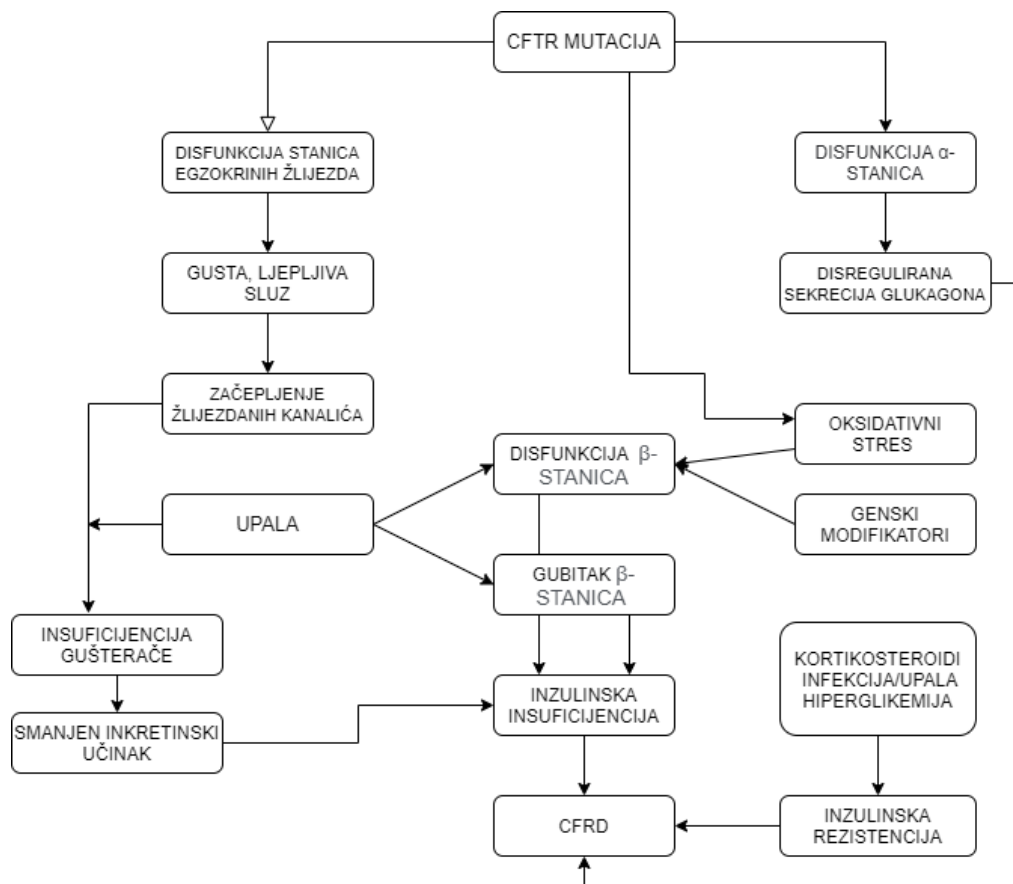
CFRD je danas najčešća izvanplućna komplikacija u CF. Kao zasebna bolest je prepoznata 1955. godine (34). Uvođenje probira i standarda za liječenje je bio bitan korak u pristupu CF. No unatoč standardima koje trenutačno imamo za CFRD, oboljeli od te bolesti i dalje imaju povećan rizik za lošiji nutritivni status, pogoršanu plućnu funkciju i infekcije raznim mikroorganizmima (6). Pogoršanje tih simptoma često prethodi samoj pojavi CFRD što naglašava potrebu za pravovremenim otkrivanjem i liječenjem. CFRD je usko povezan s nastankom plućnih egzacerbacija, padom plućne funkcije i povećanom smrtnošću. Prevalencija ovisi o dobi bolesnika, a sama dob je rizični čimbenik za njen razvoj. Drugi rizični čimbenici koji su povezani s ranijim obolijevanjem su teži oblici CF (klase I, II i III CFTR mutacija), insuficijencija gušterače i ženski spol. Pretpostavlja se da zahvaća <10% oboljelih od CF mladih od deset godina, približno 20% adolescenata i 40-50% odraslih osoba (35). Rizik za razvoj u onih starijih od četrdeset godina je >80%. Također je pet puta veći u onih koji imaju CFTR mutacije klase I, II ili III, to jest one u kojima dolazi do teže kliničke slike i kompletne insuficijencije gušterače (24). Medijan obolijevanja je dvadeset godina, a žene u prosijeku obole ranije od muškaraca.

Loši klinički ishodi se sve češće bilježe i kod oboljelih od CF koji nemaju ispunjene dijagnostičke kriterije za CFRD, ali imaju blago povišene razine glukoze u krvi (GUK) zbog poremećenog metabolizma ugljikohidrata. Stoga danas govorimo o nekim pred-dijabetičkim stanjima u CFRD-u. U ove poremećaje metabolizma glukoze u CF spadaju nedefinirana hiperglikemija (INDET, od eng. *indeterminate glycemia*), hiperglikemija natašte (IFG, od eng. *impaired fasting glucose*) i poremećena tolerancija glukoze (IGT, od eng. *impaired glucose tolerance*) (4).



### 3.2 Patofiziologija

U gušterači CFTR mutacija dovodi ne samo do disfunkcije egzokrinog dijela već i endokrinog. Endokrina disfunkcija u CFRD kao posljedicu ima povišenu razinu GUK-a zbog nedostatka inzulina. Langerhansovi otočići su područja endokrine funkcije unutar gušterače u kojima se  $\beta$ -stanice nalaze zajedno s drugim endokrinim stanicama. Uloga  $\beta$ -stanica koje čine oko 60% stanica otočića je sinteza, pohrana i lučenje inzulina. Uloga inzulina u homeostazi glukoze je presudna. Prilikom opterećenja organizma glukozom ona stimulira  $\beta$ -stanice gušterače na lučenje inzulina koji zatim snižava razinu GUK-a. Hiperglikemija se javlja ako dođe do gubitka  $\beta$ -stanica i/ili se smanji djelovanje inzulina. Iako kompletni mehanizam nastanka CFRD još uvijek nije razjašnjen, on je vrlo vjerojatno multifaktorijalan. Na Slici 3. možemo vidjeti hodogram gdje su prikazani mogući mehanizmi.



**Slika 3.** Hodogram mogućih patofizioloških događanja u CFRD. Prema: Iafusco i sur. (2021) (4)

Smanjenje veličine i mase Langerhansovih otočića se može uočiti u ranim stadijima razvoja CF (36). No točan uzrok ovog smanjenja je još uvijek nejasan. Postoji snažna korelacija između egzokrine insuficijencije gušterače i CFRD-a, zbog čega se vjeruje da je ona jedan od faktora koji pridonosi tom smanjenju. Dugo vremena se smatralo da masna infiltracija i fibroza gušterače imaju glavnu ulogu u smanjenju broja i veličine Langerhansovih otočića. Prema toj teoriji zgusnuti egzokrini sekreti uz uništavanje egzokrinog dijela gušterače pogađaju i endokrini dio te tako vode do fibroze i smanjenja otočića. Ovome u prilog ide činjenica da se incidencija CFRD-a povećava s godinama i može biti povezana s produljenim djelovanjem egzokrine insuficijencije. No prilikom obdukcija gušterača osoba sa i bez CFRD-a se vidjelo da su broj i masa otočića smanjeni neovisno o prisutnosti dijabetesa, što znači da je mehanizam vjerojatno kompleksniji. Međutim, depoziti amiloida koji su se javljali istovremeno s fibroznim infiltratima u endokrinom dijelu gušterače su korelirali s dijagnozom CFRD-a. Amiloid je peptid koji se luči skupa s inzulinom i može biti štetan za stanice otočića. Njega pronalazimo odloženog i kod šećerne bolesti tipa 2 (DM 2, od eng. *Diabetes Mellitus type 2*) (24,37). Oboljeli od CFRD-a koji u obiteljskoj anamnezi imaju DM 2 ili varijante gena koje su rizični faktori za DM 2 imaju veći rizik za razvoj CFRD-a. Ovo implicira da vjerojatno postoje neki zajednički etiopatogenetski mehanizmi koji uzrokuju poremećaj metabolizma glukoze između CFRD-a i DM 2 (24).

Postoji nekoliko studija koje opisuju aktivnost CFTR proteina na  $\alpha$ -stanicama i  $\beta$ -stanicama endokrine gušterače i smanjenje lučenja inzulina i glukagona kao posljedica disfunkcije proteina. Ukoliko je u  $\beta$ -stanicama prisutan funkcionalan CFTR protein, smatra se da sudjeluje u egzocitozi inzulina u interakciji s anoctamin-1 proteinom (ANO-1). ANO-1 je kanal ovisan o naponu kojeg aktiviraju kloridni ioni. Disfunkcionalni CFTR protein bi u ovom predloženom modelu doveo do hiperpolarizacije potencijala membrane u mirovanju i smanjenja akcijskog potencijala, zbog čega je reakcija  $\beta$ -stanica na glukozu usporena i odgođena. Uz utjecaj na  $\beta$ -stanice, ekspresija CFTR proteina na  $\alpha$ -stanicama utječe na sekreciju glukagona. Glukagon se iz  $\alpha$ -stanica izlučuje kod hipoglikemije pri čemu potiče razgradnju glikogena iz jetre. Prema modelu u kojem CFTR protein sudjeluje u supresiji lučenja glukagona, patološki CFTR protein će uzrokovati prekomjerno lučenje glukagona, što će dovesti do razvoja hiperglikemije i poremećene tolerancije glukoze (4). Iako ovi modeli izgledaju obećavajuće, postoje studije koje opisuju minimalnu ili čak odsutnu ekspresiju CFTR proteina u endokrinim stanicama gušterače (36).

Osim ovih mehanizama, postoje dokazi da se u CFRD-u pojačava izlučivanje različitih citokina i kemokina za koje se zna da narušavaju sekretornu funkciju Langerhansovih otočića. Smatra se i da inkretini, glukagonu sličan peptid (GLP-1, od eng. *glucagon-like peptide-1*) i želučani inhibicijski peptid (GIP, od eng. *gastric inhibitory peptide*), sudjeluju u nastanku CFRD-a. GLP-1 i GIP djeluju u probavnom sustavu tako da potiču izlučivanje inzulina, a inhibiraju lučenje glukagona što smanjuje razinu GUK-a. Prilikom oralnog pokusa opterećenja glukozom (OGTT, od eng. *oral glucose tolerance test*) inkretini su odgovorni za oko 70% lučenja inzulina. Prema nekim studijama, oboljeli od CFRD-a imaju niže razine GIP-a i GLP-1, što bi moglo objasniti postprandijalnu varijabilnost glikemije u ovih bolesnika.

Visokokalorična prehrana je jedna od osnovnih komponenti nutritivne potpore u CF. Kako je takva prehrana rizični faktor za razvoj hiperlipidemije koja je povezana s rizikom nastanka DM 2, postoji pitanje utječe li dislipidemija i na nastanak CFRD-a. Budući da su u CF razine ukupnog kolesterola, HDL-a i LDL-a općenito niske, dislipidemiju je u kontekstu bolesti u startu teško definirati. No dosadašnje studije nisu pronašle poveznicu između dislipidemije i hiperglikemije u CFRD-u, osim u grupi ljudi koja je imala blaži oblik CF i djelomice održanu funkciju gušterače (38).

### **3.3 Usporedba sa šećernom bolešću tipa 1 i tipa 2**

Iako dijeli karakteristike i sa šećernom bolešću tipa 1 (DM 1, od eng. *Diabetes Mellitus type 1*) i tipa 2, CFRD je prepoznat kao dijabetes tipa 3c (pankreatogeni) (4). Ovo razlikovanje je bitno jer CFRD zbog svojih patofizioloških i kliničkih različitosti zahtijeva specifičan pristup prilikom dijagnoze i liječenja. Kao i u drugim oblicima dijabetesa kod ljudi s CFRD-om se javlja hiperglikemija tj. Povišena koncentracija GUK-a. Kod DM 1 hiperglikemija je posljedica potpune ili gotovo potpune odsutnosti  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače, što rezultira nedostatkom inzulina. Ova događanja u DM 1 su posljedica autoimunog razaranja povezanih s HLA-DR3 i HLA-DR4 genima unutar glavnog kompleksa histokompatibilnosti (MHC, od eng. *major histocompatibility complex*). Autoimuna etiologija je kod CFRD-a bila isključena u studiji provedenoj 2012. godine koja je pokazala kako je prisutnost HLA gena rizika za zavoj DM 1 u CFRD-u ista kao i u općoj populaciji (39). U DM 2 je hiperglikemija posljedica smanjene

osjetljivosti na inzulin, to jest inzulinske rezistencije, koju povećano lučenje inzulina više ne može kompenzirati. Za razliku od DM 2, oboljeli od CFRD-a imaju očuvanu osjetljivost na inzulin, ali je njegovo stvaranje i lučenje smanjeno. Kod DM 1 proizvodnja inzulina naglo padne pa je i nastup bolesti akutan, dok kod CFRD-a ona opada polagano zbog čega je nastup podmukao, a pacijenti su jako dugo asimptomatski. Omjer muškaraca i žena je u DM 1 i 2 gotovo 1:1, dok su kod CFRD-a pod većim rizikom osobe ženskog spola (40). U Tablici 2 možemo vidjeti kratki prikaz najbitnijih razlika.

**Tablica 2.** Usporedba karakteristika šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 s CFRD-om. Prema: Moran i sur. (2018) (5)

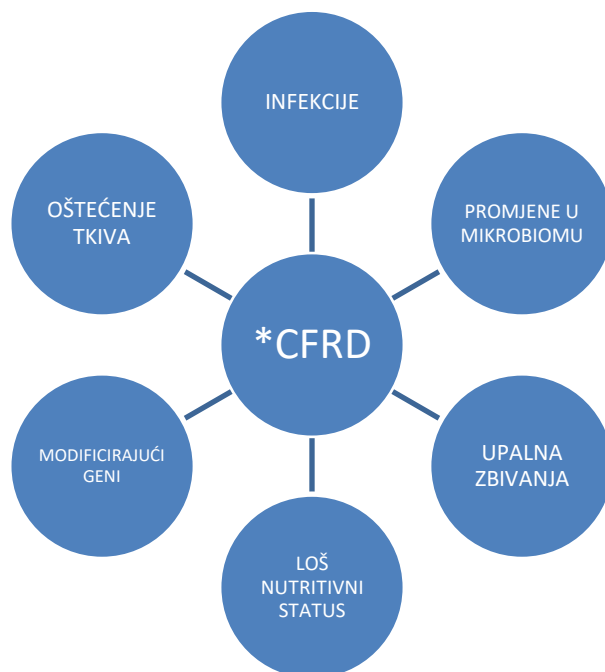
	Šećerna bolest tip 1	Šećerna bolest tip 2	*CFRD
Incidencija u cističnoj fibrozi	0.2%	11%	35%
Nastup	akutno	podmuklo	podmuklo
Dob nastanka	dječje doba, adolescencija	odraslo doba	18-24 godina
Tjelesna težina	normalna	pretilost/prekomjerna težina	normalna/poishranjenost
Autoimuna etiologija	da	ne	ne
Nedostatak inzulina	gotovo kompletan	parcijalan	ozbiljan ali ne potpun
Osjetljivost na inzulin	normalna/malo smanjena	znatno smanjena	varijabilno smanjena (više u egzacerbacijama)
Ketonska tijela	da	rijetko	rijetko
Liječenje	inzulin	peroralni hipoglikemici, inzulin	inzulin
Mikrovaskularne komplikacije	da	da	da
Makrovaskularne komplikacije	da	da	ne
Metabolički sindrom	ne	da	ne
Uzrok smrti	kardiovaskularni	kardiovaskularni	plulmonalni

\*CFRD: Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi.

Iako CFRD sa sobom nosi mnoge specifične komplikacije, dugotrajna i loše kontrolirana bolest završava pojavom istih mikrovaskularnih komplikacija kao i u DM 2. Ove komplikacije ne postaju klinički uočljive otprilike do pete godine bolesti. Dijabetička retinopatija je česta i javlja se u 23% oboljelih, dok se neuropatija javlja rijetko. Mikroalbuminurija kao posljedica nefropatije se javlja u 21%, a bubrežno je zatajenje kod CFRD-a vrlo rijetko. Makrovaskularne komplikacije se rijetko spominju, no produljenjem životnog vijeka u CF mogle bi se uskoro vidjeti promjene i u tom aspektu (34).

### 3.4 Šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom i pluća

Mehanizam kojim CFRD utječe na CF i pluća je multifaktorijalan. Potencijalni mehanizmi koji utječu na pogoršanje plućne funkcije su prikazani na Slici 3.



**Slika 3.** Prikaz potencijalnih mehanizama uključenih u gubitak plućne funkcije koji su povezani s razvojem CFRD-a. Prema: Prentice i sur. (2021) (37).

*\*CFRD: Šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi.*

Hiperglikemija je povezana s povišenom razinom glukoze u ASL-u što može biti faktor rizika za razvoj plućne infekcije i egzacerbacije. Razine glukoze u ASL-u su u zdravih ljudi jako strogo kontrolirane i dvanaest puta manje od koncentracije glukoze u serumu. Koncentracija glukoze u dišnim putevima se povećava tek kada GUK poraste iznad 7.8 mmol/L (41). U slučaju hiperglikemije i porasta razine glukoze u ASL-u dolazi do pojačane kolonizacije mikroorganizmima kao što su *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*. Osim što hiperglikemija na ovaj način utječe na rast patogenih mikroorganizama u dišnom sustavu, postoje dokazi da CFRD mijenja mikrobiom pluća. Mikrobiom se kroz godine u pacijenata s CFRD smanjuje u raznolikosti što korelira s kliničkom slikom i sve većom pojavnošću patoloških mikroorganizama. Točan mehanizam promjene mikrobioma i njegova korelacija s CFRD-om još

uvijek nisu istraženi (37). Dokazano je da se kod bolesnika s dijabetesom koji u anamnezi nemaju bolest respiratornog sustava javljaju histološke promjene na plućima i dišnim putovima. U ovo spadaju promjene plućnog parenhima, zadebljanje bazalnih membrana i fibroza tkiva. Hiperglikemija u plućima također može povećati oksidativni stres što uzrokuje destrukciju plućnog tkiva i u odsutnosti infekcije. Manjak inzulina uz to potiče pretjerane kataboličke reakcije u tijelu što utječe na loš nutritivni status i dovodi do pogoršanja plućne bolesti i veće smrtnost. Viša razina glukoze u ASL-u kod CFRD uzrokuje sniženje njegovog pH. Acidifikacija kao posljedicu ima povećano stvaranje laktata koji je plodno tlo za kolonizaciju *Pseudomonasa aeruginosae* (36). Upalni odgovor u plućima je jedna od glavnih karakteristika CF čiji mehanizam još nije razjašnjen. Infekcije mikroorganizmima koje vode do oksidativnog stresa ne objašnjavaju upalu prisutnu prije nastanka infektivnih stanja u ovih bolesnika. Zbog toga se razmatra mogućnost da su respiratorne stanice u CF u jednom konstantnom stanju upale. Postoje studije koje potvrđuju da bi i hiperglikemija mogla igrati bitnu ulogu u upalnim zbivanjima u plućima (37). U početku nastupa dijabetesa neutrofili u tkivima oslobađaju neutrofilne ekstracelularne zamke (NET, od eng. *neutrophil extracellular traps*) koje sadrže razne upalne medijatore povezane s nastupom bronhiektazija u CF.

Povezanost akutnih plućnih egzacerbacija i CFRD-a se još istražuje. Velik broj oboljelih od CF se svake godine hospitalizira zbog egzacerbacija i liječi intravenskim antibioticima. Prosječna hospitalizacija traje 9.3 dana, a antibiotska terapija traje 13 dana (41). Unatoč ovakvim mjerama u čak 25% njih se plućna funkcija ne uspije oporaviti. Kako je CFRD povezan s bržim opadanjem plućne funkcije, češćim egzacerbacijama sa skraćenim intervalima između epizoda i lošijim oporavkom, postavlja se pitanje bi li kratkotrajna kontrola glukoze tokom egzacerbacija utjecala na oporavak. Prilikom plućnih egzacerbacija često je prisutna akutna hiperglikemija. U retrospektivnoj studiji Okoniewski i sur. pokazalo se kako je loša kontrola glikemije u oboljelih od CFRD-a povezana s lošijim oporavkom FEV<sub>1</sub> nakon plućne egzacerbacije. Oni pacijenti koji su imali dobro regulirani CFRD oporavili su se slično kao oni bez CFRD-a (41). U istraživanju koje su proveli Merjaneh i sur. pokazalo se kako se liječenjem plućne egzacerbacije antibioticima glikemija kratkotrajno poboljšava, ali nakon određenog vremena dolazi do trajnog pada lučenja inzulina (42). Moguće je da upalna zbivanja usred plućne egzacerbacije uzrokuju akutno oštećenje  $\beta$ -stanica, a primjena antibiotske terapije smanjenjem upale vodi do kratkotrajnog oporavka glikemije. Također je moguće da akutna hiperglikemija pogoršava oštećenje  $\beta$ -stanica učinjeno

upalom. Druga istraživanja slična ovom su pacijente pratila samo šest tjedana i u tom periodu nije zapažen pad lučenja inzulina, što znači da se pad lučenja inzulina može detektirati tek iza tog perioda. Ovo naglašava važnost pravovremene intervencije i liječenja hiperglikemije. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se razlučilo vodi li loša kontrola glikemije do otežanog oporavka FEV<sub>1</sub> ili je ona samo biomarker lošijeg ishoda.

### 3.5 Dijagnostika

Trenutne smjernice Američkog društva za dijabetes (ADA, od eng. *American Diabetes Association*) i Međunarodnog društva za dijabetes u djece i adolescenata (ISPAD, od eng. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) preporučuju da se u svih oboljelih od CF jednom godišnje od svoje desete godina života nadalje urade 2-satni OGTT. OGTT se izvodi nakon osam sati gladovanja. Bolesnik popije oralni pripravak dekstroze otopljen u vodi u dozi od 1.75 g dekstroze/kg tjelesne težine do najviše 75 g dekstroze. Prije unosa dekstroze, te potom nakon 60 minuta i 120 minuta, mjeri se koncentracija GUK-a. Tijekom provođenja testa opterećenja pacijenti moraju mirovati te ne smiju konzumirati obroke. OGTT je ključan dijagnostički postupak u probiru pacijenata koji su pod povećanim rizikom za razvoj CFRD-a jer zbog podmuklog tijeka bolesti simptomi i sam razvoj CFRD-a dugo mogu ostati neprepoznati (4).

Prema smjernicama ADA-e i ISPAD-a, dijagnoza CFRD-a postavlja se na temelju nalaza bilo koje od ovih vrijednosti:

- razina GUK-a u 120. minuti OGTT-a  $>11.1$  mmol/L ( $>200$  mg/dL)
- razina GUK-a mjerena natašte  $>7$  mmol/L ( $>126$  mg/dL) u dva ili više navrata
- glikozilirani hemoglobin (HbA1c)  $\geq 48$  mmol/mol (6.5%)
- GUK  $>11.1$  mmol/L ( $>200$  mg/dL) u dva ili više navrata uz pojavu simptoma (polidipsija, poliurija)

HbA1c manji od gore spomenutih vrijednosti nije kriterij za isključivanje bolesti. Ovi dijagnostički kriteriji vrijede za mjerenja učinjena u trenucima stabilne bolesti kod pacijenata, što znači da nisu u fazama egzacerbacije i/ili primaju intravensku antibiotsku i sustavnu kortikosteroidnu terapiju. OGTT može pomoći i u klasifikaciji poremećaje metabolizma glukoze

u CF. Interpretacija pojedinih rezultata je prikazana u Tablici 3. U studiji Ode i sur. se pokazalo kako djeca od šest do devet godina s INDET-om i IGT-om imaju povećan rizik od razvoja CFRD-a već u adolescenciji (43). Zbog ovog se u nekim centrima za CF probir za CFRD izvodi već od šeste godine života.

**Tablica 3.** Interpretacija rezultata OGTT-a za CF. Prema: Iafusco i sur. (2021) (4)

	glukoza natašte		glukoza u 120. minuti *OGTT-a		bilješke
	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L	
Normalna tolerancija glukoze (NGT)	<126	<7	<140	<7.8	Sve razine glukoze <11.1 mmol/L (200 mg/dL)
Nedefinirana hiperglikemija (INDET)	<126	<7	<140	<7,8	**Mid-OGTT razine glukoze $\geq$ 11.1 mmol/L (200 mg/dL)
Poremećena tolerancija glukoze (IGT)	<126	<7	140-199	7.8-11	
CFRD s hiperglikemijom natašte	$\geq$ 126	$\geq$ 7	$\geq$ 200	$\geq$ 11.1	
CFRD bez hiperglikemije natašte	<126	<7	$\geq$ 200	$\geq$ 11.1	

\*OGTT: oralni pokus opterećenja glukozom

\*\*Mid-OGTT: razine glukoze u krvi tijekom OGTT-a nakon 30, 60 i 90 minuta

Na žalost, velik broj oboljelih izbjegne godišnji probir za CFRD. Služeći se podacima iz registara bolesnika, Rey i sur. navode da svega 59,2% djece starije od 10 godina i 29,8% odraslih bolesnika obavi OGTT u sklopu godišnje kontrole CF (18). Test opterećenja glukozom koristi se prvenstveno za probir bolesnika s DM 2 te sama metoda i dijagnostički kriteriji nisu specifično prilagođeni potrebama bolesnika s CFRD-om. Stoga se ispituju druge, jednostavnije metode za



probir bolesnika s CF koji imaju povećani rizik za razvoj dijabetesa te način odabira bolesnika s CF u kojih je potrebno napraviti OGTT.

Mjerenje HbA1c se već nekoliko godina predlaže kao zamjenska metoda prvog probira za osobe kojima prijete rizik za razvoj CFRD-a. Ta se metoda već dulje vrijeme uspješno koristi prilikom dijagnoze i praćenja DM 2 i jednostavna je za izvođenje. Na žalost mnoga istraživanja su pokazala da HbA1c ima nisku osjetljivost i specifičnost za dijagnosticiranje CFRD-a. Mjerenje HbA1c često zna podcijeniti stupanj hiperglikemije, te se u dvije trećine onih kod kojih je već postavljena dijagnoza CFRD-a mogu naći normalne vrijednosti HbA1c (<6.0%) (44). Čak i ako se prag za pozitivan nalaz spusti na vrijednost  $\geq 5,8\%$  velik udio bolesnika s poremećajem metabolizma glukoze i dalje može ostati neotkriven (18). Mjerenje HbA1c također se nije pokazalo dovoljno osjetljivo kao metoda probira za razne druge oblike poremećaja metabolizma glukoze u CF (INDET, IFG, IGT) mjerjenje HbA1c se također nije pokazalo dovoljno osjetljivo (45). Mjerenje HbA1c može se koristiti za mjerenje prosječne koncentracije GUK-a u oboljelih od CF, ali potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se utvrdila primjenjivost i pouzdanost ove metode u bolesnika s CF. Drugi markeri poput 1,5 anhidroglucitol-a, fruktozamina i glikiranog albumina su također ispitani kao potencijalni biokemijski markeri za detekciju CFRD-a, ali svi su pokazali nedovoljnu dijagnostičku pouzdanost pri otkrivanju CFRD-a naspram 2-satnog OGTT-a (46).

Kontinuirano mjerenje glukoze (CGM, od eng. *continuous glucose monitoring*) je metoda koja se pokazala kao obećavajuća alternativa za probir CFRD-a. CGM koristi potkožni senzor za mjerenje razine glukoze u intersticijskoj tekućini i vrši mjerenja svakih 5-15 minuta. Ova metoda omogućuje mjerenje razina GUK-a kroz period od nekoliko dana. U istraživanju Izsák i sur. kojim su ispitane osjetljivost i specifičnost različitih metoda mjerenja glikemije, dvodnevni CGM se pokazao najosjetljivijom metodom (86%) što ga čini dobrim kandidatom za probir CFRD-a (35). CGM omogućuje otkrivanje povišene razine glukoze u bolesnika s CF čak i kada OGTT pokazuje normalne vrijednosti, pouzdan je i jednostavniji za korištenje od OGTT-a. Njegova korist prilikom probira bolesnika s CF koji imaju poremećaj metabolizma glukoze za sada nije nedvojbeno utvrđena, no potrebno je provođenje daljnjih istraživanja kako bi se ispitala korelacija vrijednosti glikemije mjerene CGM-om u odnosu na rizik razvoja CFRD-a. (33,44).

### 3.6 Liječenje

Inzulin je jedina preporučena farmakološka terapija u oboljelih od CFRD-a. Liječenje počinje čim se postavi dijagnoza CFRD-a. Terapija inzulinom dovodi do bolje regulacije glikemije, poboljšanja nutritivnog statusa i odgađa pogoršanje plućne funkcije i do 34 mjeseca (34). Trenutačno još nije u potpunosti jasno vrijedi li to i za one bolesnike koji imaju poremećen metabolizam ugljikohidrata bez dijagnoze CFRD-a (18). Najčešće se koristi „bazal-bolus“ oblik terapije, koji uključuje bazalnu dozu dugodjelujućeg inzulina primijenjenu u jednoj ili dvije dnevne doze u kombinaciji s bolusima brzodjelujućeg inzulina uz obroke. Postoje istraživanja koja pokazuju kako primjena isključivo bazalne doze dugodjelujućeg inzulina ima povoljan učinak u ranoj fazi CFRD-a. (24).

Učinkovitost peroralnih antidijabetika je upitna. Kratkodjelujući sekretagogi (repaglinid) mogu povećati lučenje inzulina u ranom obliku CFRD-a. Kako nema dokaza da poboljšavaju nutritivni status i plućnu funkciju ova skupina lijekova se ne preporučuje kao prva linija terapije već samo kao dodatak inzulinu ili zamjena za inzulin u slučaju da ga oboljeli ne može primati. Derivati sulfonilureje, koji također povećavaju lučenje inzulina, s vremenom uništavaju  $\beta$ -stanice i imaju visoku učestalost hipoglikemije te ograničenu korist i zbog toga se izbjegavaju. Periferni senzibilizatori kao što su biguanidi (metformin) ili tiazolidindioni (glitazon) se zbog normalne osjetljivosti na inzulin u CFRD-u ne preporučuju, a uz to nose i neželjene nuspojave poput mučnine, proljeva i abdominalne boli. Inhibitori–glukozidaze (akarboza) se također ne primjenjuju jer je njihov mehanizam djelovanja usporavanje apsorpcije ugljikohidrata koji su u CF neophodni u prehrani. Antagonisti GLP–1 se također ne preporučuju no u tijeku su istraživanja koja bi procijenila njihova moguća korist (24,34).

Primjena inzulinskih pumpi u liječenju CFRD-a zasad nije česta. Trenutačno se ispituje korištenje takozvane „bioničke gušterače“ koja objedinjuje inzulinsku pumpu s CGM-om i tako samostalno regulira razinu GUK-a. Inzulinske pumpe mogu sadržavati dvije vrste hormona (inzulin i glukagon) ili isporučivati samo inzulin. Ovi se uređaji često koriste u oboljelih od DM 1. Kako bolesnici s CF obično jedu visokokalorične obroke s brojnim međuobrocima, korištenje inzulinskih pumpi s automatskom isporukom inzulina bi omogućilo jednostavniju regulaciju postprandijalne hiperglikemije. Na taj bi se način smanjio opseg kompleksne i dugotrajne terapije

u bolesnika s CF. Studije provedene na manjem broju bolesnika pokazale su učinkovitost ove metode liječenja, no potrebno je provođenje studija na većem broju ispitanika kako bi se potvrdila prava korisnost (47).

CFTR modulatori kao što su ivakaftor i lumakaftor, koji ispravljaju poremećaj samog CFTR proteina, otvaraju pitanje reverzibilnosti CFRD-a. Korištenje CFTR modulatora u liječenju CF se još uvijek istražuje, a njihov učinak se u prvom redu opisuje u kontekstu plućne bolesti. No preliminarna istraživanja pokazuju da liječenje ivakaftorom može dovesti do poboljšanja lučenja inzulina i bolje regulacije glikemije. U usporedbi s kontrolnom skupinom sličnog genotipa, bolesnici koji su liječeni ivakaftorom imali su nižu prevalenciju i 30%-tno smanjenje relativnog rizika za razvoj CFRD-a (24,34). Studija koju su proveli Kelly i sur. pratila je liječenje ivakaftorom kroz period od četiri mjeseca, pri čemu je također uočeno poboljšano lučenje inzulina, bolja osjetljivost na inzulin i bolja supresija lučenja glukagona (48). Ova istraživanja ukazuju da ivakaftor ima djelotvoran učinak na funkciju  $\alpha$ -stanica i  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića. Sekrecija inkretina je u ovoj studiji ostala nepromijenjena. Terapija ivakaftorom je obećavajuća, no samo malen broj oboljelih od CF ima CFTR mutaciju na koju on djeluje. Studija Thomassen i sur. ispitala je djelotvornost dvojne terapije lumakaftor/ivakaftor za F508del mutaciju, no nakon 6-8 tjedana terapije nije bilo poboljšanja u sekreciji inzulina ili metabolizmu glukoze (36).

Održavanje nutritivnog statusa je u pacijenata s CFRD jednako bitno, ako ne i bitnije nego kod onih koji nemaju CFRD. Poboljšanje se vidi već kod uvođenja terapije inzulinom, no maksimalni potencijal rasta u pubertetu se često ne postiže ni u djece s CFRD-om koja rano počnu s intenziviranom inzulinskom terapijom. Prehrambena potpora je stoga presudan dio liječenja. Niskokalorična prehrana koja se obično preporučuje kod DM 2 nije opcija za pacijente s CFRD-om koji trebaju zadovoljiti puno veći energetske unos kako bi održali normalan rast. Zato su preporuke za CFRD da jednostavne ugljikohidrate (poput onih u slatkišima i gaziranim pićima) treba izbjegavati i zamijeniti složenim ugljikohidratima koji bi se trebali ravnomjerno rasporediti kroz sve obroke u danu u kombinaciji s mastima i proteinima. Razlog ovome je otežana kontrola hiperglikemije nakon konzumiranja jednostavnih ugljikohidrata, čak i uz primjenu brzodjelujućih vrsta inzulina. U studiji koju su proveli Brennan i sur. čak 12.1% bolesnika s CFRD-om ima prekomjernu tjelesnu težinu ili je pretilo (49). Prehrambene preporuke zato uvijek treba individualizirati u suradnji s nutricionistima (34,49).

#### 4. ZAKLJUČAK

Brojne studije nastoje razjasniti nepoznanice u našem razumijevanju CFRD-a. Mnoge nepoznanice u patofiziološkim mehanizmima nastanka bolesti pokušavaju se objasniti različitim modelima, no predloženi modeli često rezultiraju kontradiktornim rezultatima. Zbog toga još uvijek znamo više o simptomima i posljedicama nego o uzrocima bolesti, što zasad sprječava napredak terapijskih pristupa dalje od simptomatskog liječenja. Prepoznata je potreba ranog otkrivanja i liječenje CFRD-a, te su u tijeku istraživanja koja bi utvrdila najbolji način probira i dijagnostike CFRD-a. Kako je metabolizam glukoze u CFRD-u dinamičan, postojećim dijagnostičkim kriterijima standardiziranim prema bolesnicima s DM 2 ne otkrivamo sve osobe s poremećenim metabolizmom glukoze u ranim stadijima CFRD-a. Trenutačni zlatni standard, OGTT, ima niz metodoloških nedostataka. CGM bi mogao u perspektivi zamijeniti OGTT zbog svoje visoke osjetljivost, no za sada njegova primjenjivost nije ispitana na velikom broju ispitanika. Potrebna su i daljnja istraživanja kojim bi se utvrdila učinkovitost CGM-a u ranim fazama poremećaja metabolizma glukoze. Trenutačna terapija izbora u liječenju CFRD-a je inzulin. Najčešće korišten oblik primjene je kombinacija brzodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina, no u perspektivi se razmatra primjena automatiziranih oblika isporuke inzulina putem inzulinskih pumpi, što bi uvelike olakšalo skrb oboljelim od CF. Novi oblici liječenja uključujući CFTR modulatore bi tijekom idućeg desetljeća mogli dovesti i do poboljšanja u načinu liječenja i ishodu bolesnika s CF. Postoji mogućnost da će popravak narušene funkcije CFTR proteina promijeniti učestalost CFRD-a ili barem odgoditi njegov nastanak. Trenutačne studije pokazuju povoljne rezultate i bolju regulaciju glikemije kod primjene ivakaftora, a za novije modulatore još nemamo dovoljno podataka. Pravodobno i adekvatno liječenje CFRD-a važno je i zbog povezanosti ove kliničke komplikacije CF s lošijim krajnjim ishodom bolesti.

## 5. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Duški Tješić-Drinković na pomoći, savjetima i vodstvu pri izradi ovoga diplomskoga rada.

Također hvala mojim roditeljima i bratu Alenu na strpljenju i povjerenju koje su mi upućivali kroz sve ove godine studiranja. Zahvalna sam im na svakoj upućenoj riječi podrške, svakom i svakom zajedničkom provedenom trenutku.

Hvala i svim prijateljima, kolegama i ostatku obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom cijeloga školovanja.

## 6. LITERATURA

1. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Votava-Raić A. Cistična fibroza: varijabilnost kliničke slike. *Pedijatrija danas*. 2008;4(1):23-32.
2. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr*. 2020;109:893-899. doi: 10.1111/apa.15155
3. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2013;22:58–65. doi: 10.1183/09059180.00008412
4. Iafusco F, Maione G, Rosanio FM, Mozzillo E, Franzese A, Tinto N. Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD): Overview of Associated Genetic Factors. *Diagn Basel Switz*. 2021;11:572. doi: 10.3390/diagnostics11030572
5. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:64–74. doi: 10.1111/pedi.12732
6. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, i ostali. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen i sur. *J Cyst Fibros*. 2020;19:321–7. doi: 10.1016/j.jcf.2019.10.009
7. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:475–82. doi.org/10.1164/rccm.200505-840OE
8. Bono-Neri F, Romano C, Isedeh A. Cystic Fibrosis: Advancing Along the Continuum. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract*. 2019;33:242–54. doi: 10.1016/j.pedhc.2018.08.008
9. R. Marshal B, Faro A, Elbert A, Fink A, Sewall, Loeffler D i sur. 2018 Patient Registry Annual Data Report [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation [pristupljeno 01.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2018-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
10. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J i sur. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018 [Internet]. ECFS [pristupljeno 01.06.2021.]. Dostupno na: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR\\_Report\\_2018\\_v1.4.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSR_Report_2018_v1.4.pdf)
11. Mirtajani S, Farnia P, Hassanzad M, Ghanavi J, Farnia P, Velayati A. Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analyzis. *Biomed Biotechnol Res J BBRJ*. 2017;1:105–12. doi: 10.1164/rccm.200505-840oe

12. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 2016;388:2519–31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
13. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24:574–8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000520
14. Cystic Fibrosis Mutation Database: Statistics [Internet]. Toronto, ON, Canada: Johanna M Rommens. 2011 Apr 25 - [pristupljeno 02.06.2021.]. Dostupno na: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
15. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci CMLS.* 2017;74(1):129–40. doi: 10.1007/s00018-016-2393-9
16. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016;4:e37–8. doi:10.1016/S2213-2600(16)30188-6
17. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. *Medicus [Internet].* 2013 [pristupljeno 11.06.2021.];22:103-110. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/111751>
18. Rey MM, Bonk MP, Hadjiliadis D. Cystic Fibrosis: Emerging Understanding and Therapies. *Annu Rev Med.* 2019;70:197–210. doi: 10.1146/annurev-med-112717-094536
19. Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, Stoltz DA, Cavanaugh JE, Gerke AK, i ostali. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:1621–7. doi: 10.1073/pnas.1914912117
20. Hwang T-C, Kirk KL. The CFTR Ion Channel: Gating, Regulation, and Anion Permeation. *Cold Spring Harb Perspect Med [Internet].* 2013. [pristupljeno 11. lipanj 2021.];3(1). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530039/>
21. Ramsey BW, Downey GP, Goss CH. Update in Cystic Fibrosis 2018. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199:1188–94. doi: 10.1164/rccm.201902-0310UP
22. Tješić Drinković Du, Tješić Drinković Do, Votava-Raić A. Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze. *Paediatr Croat.* 2006;50:51–59.
23. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:175–85. doi: 10.1038/nrgastro.2015.226
24. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am.* 2016;63:699–708. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.009
25. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, i ostali. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2018;17:153–78. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006

26. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, i ostali. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
27. Tješić-Drinković Du, Perel M, Tješić-Drinković Do, Čohar B, Dujšin M, Hegeduš-Jungvirth M, i sur. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora. *Pediatr Croat.* 2004; 48: 141-5.
28. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros.* 2016;15:147–57. doi: 10.1016/j.jcf.2015.09.008
29. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017;15(1):84. doi: 10.1186/s12967-017-1193-9
30. Tješić Drinković D, Tješić-Drinković D. Lung transplantation in cystic fibrosis. *Paediatr Croat.* 2015;59:81–6. doi.org/10.13112/PC.2015.13
31. Hollander FM, de Roos NM, Heijerman HGM. The optimal approach to nutrition and cystic fibrosis: latest evidence and recommendations. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:556–61. doi: 10.1097/MCP.0000000000000430
32. Colombo C, Nobili RM, Alicandro G. Challenges with optimizing nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13:533–44. doi: 10.1080/17476348.2019.1614917
33. Urquhart DS, Saynor ZL. Exercise testing in cystic fibrosis: Who and why? *Paediatr Respir Rev.* 2018;27:28–32. doi: 10.1016/j.prrv.2018.01.004
34. Frost F, Walshaw Mj, Nazareth D. Cystic Fibrosis Related Diabetes - An Update. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2020 Aug 21. doi: 10.1093/qjmed/hcaa256. [Epub ahead of print]
35. Izsák VD, Soós A, Szakács Z, Hegyi P, Juhász MF, Varannai O, i ostali. Screening Methods for Diagnosing Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Network Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Biomolecules.* 2021;11:520. doi: 10.3390/biom11040520
36. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis-Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019;12:1179551419851770. doi: 10.1177/1179551419851770
37. Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, Verge CF, Waters S, Widger J. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30:200293. doi: 10.1183/16000617.0293-2020
38. Colomba J, Rabasa-Lhoret R, Bonhoure A, Bergeron C, Boudreau V, Tremblay F, i ostali. Dyslipidemia is not associated with the development of glucose intolerance or diabetes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19:704–11. doi: 10.1016/j.jcf.2020.04.004



39. Gottlieb PA, Yu L, Babu S, Wenzlau J, Bellin M, Frohnert BI, i ostali. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care*. 2012;35:e57. doi: 10.2337/dc11-2327
40. Konrad K, Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein MH, Gohlke B, Schöfl C, i ostali. Cystic fibrosis-related diabetes compared with type 1 and type 2 diabetes in adults. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:568–75. doi: 10.1002/dmrr.2429
41. Okoniewski W, Hughtan KS, Weiner GA, Weiner DJ, Forno E. Glycemic control and FEV1 recovery during pulmonary exacerbations in pediatric cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2020;19:460–5. doi: 10.1016/j.jcf.2019.12.016
42. Merjaneh L, Toprak D, McNamara S, Nay L, Sullivan E, Rosenfeld M. Acute hyperglycaemia in cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4:e00208. doi: 10.1002/edm2.208
43. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, Phillips J, Holme B, Regelman W, i ostali. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:487–92. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x
44. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18:S3–9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.016
45. Darukhanavala A, Van Dessel F, Ho J, Hansen M, Kremer T, Alfego D. Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. *PloS One [Internet]*. 2021 [pristupljeno 4.4.2021.];16:e0250036. Dostupno na: <https://journals.plos.org/plosone/article/comments?id=10.1371/journal.pone.0250036>
46. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Nadeau KJ, Zeitler PS, Chan CL. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:1080–6. doi: 10.1111/pedi.12914
47. Sherwood JS, Jafri RZ, Balliro CA, Zheng H, El-Khatib FH, Damiano ER, i ostali. Automated glycemic control with the bionic pancreas in cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study. *J Cyst Fibros*. 2020;19(1):159–61. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.002
48. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, Camburn D, Kubrak C, Peleckis AJ, i ostali. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:342–51. doi: 10.1164/rccm.201806-1018OC
49. Solomon M, Bozic M, Mascarenhas MR. Nutritional Issues in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):97–107. doi: 10.1016/j.ccm.2015.11.009

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 23.10.1995. u Virovitici. Pohađala sam Osnovnu školu Gradina u Gradini. U osnovnoj školi sudjelovala sam na državnim natjecanjima iz njemačkog jezika te raznim županijskim natjecanjima. 2010. godine upisala sam Gimnaziju Petra Preradovića u Virovitici koju sam završila 2014. godine s odličnim uspjehom. Predstavljala sam Gimnaziju na raznim županijskim natjecanjima te državnom natjecanju iz engleskog jezika. 2014. godine sam počela studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu. Tijekom studija sam sudjelovala na predavanjima i radionicama Studentske sekcije za pedijatriju. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.