



13° FORUM ITALIANO SULLA FIBROSI CISTICA

Riscrivere il futuro insieme:
nuovi percorsi di vita e di cura.

BARI 15_16 NOV 2025 HOTEL PARCO DEI PRINCIPI



LIFC
Lega Italiana
Fibrosi Cistica



Mimma Caloiero
Direttore Soc Pediatria e Fibrosi Cistica Lamezia T.
Asp Catanzaro

Fibrosi cistica e diabete correlato (CFRD) indice argomenti trattati

- Cosa è il Diabete insulino dipendente
- Quale è il meccanismo del Diabete Correlato alla Fibrosi Cistica
- Quali sono le caratteristiche del CFRD
- Gestione pratica del Diabete (qualche idea dal nostro centro del Sud)
- Prospettive Future.

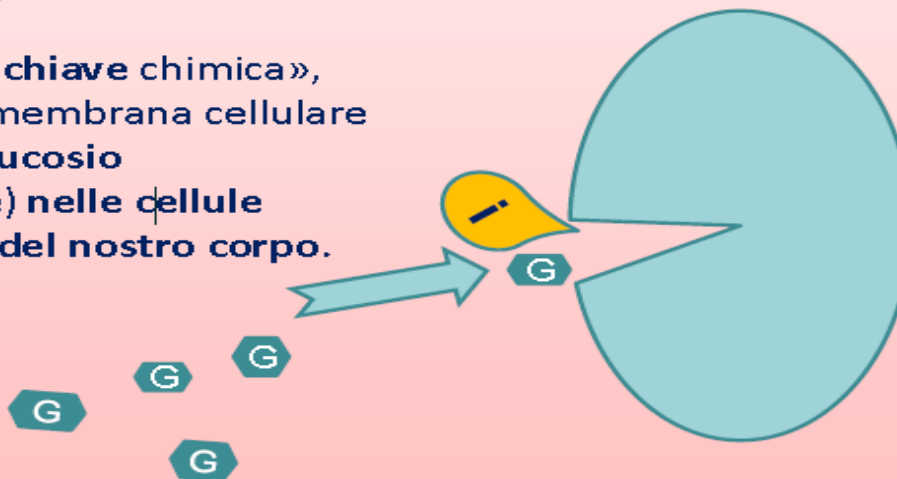
Cosa succede fisiologicamente?

- L'organismo ha bisogno di energia, che viene fornita dagli alimenti.
- I carboidrati, contenuti negli alimenti, vengono digeriti, scomposti in **glucosio che passa nel sangue**.
- Il passaggio del glucosio dal sangue alle cellule è regolato dall'insulina.
- **L'insulina è un ormone indispensabile prodotto dalle β -cellule pancreatiche.**

L'INSULINA



funziona come una «**chiave chimica**»,
in grado di aprire la membrana cellulare
per far **entrare il glucosio**
(presente nel sangue) **nelle cellule**
di **numerosi tessuti del nostro corpo**.



Cosa succede fisiologicamente?

L'insulina è prodotta in 2 modi principali:

1. Una piccola quantità viene rilasciata **tutto il giorno**

2. **In occasione dei pasti**, quando la glicemia aumenta, ne viene rilasciata una quantità maggiore.

La combinazione di queste due modalità di produzione, unitamente all'azione di altri ormoni, è in grado di **mantenere i livelli di glicemia nei limiti di norma.**

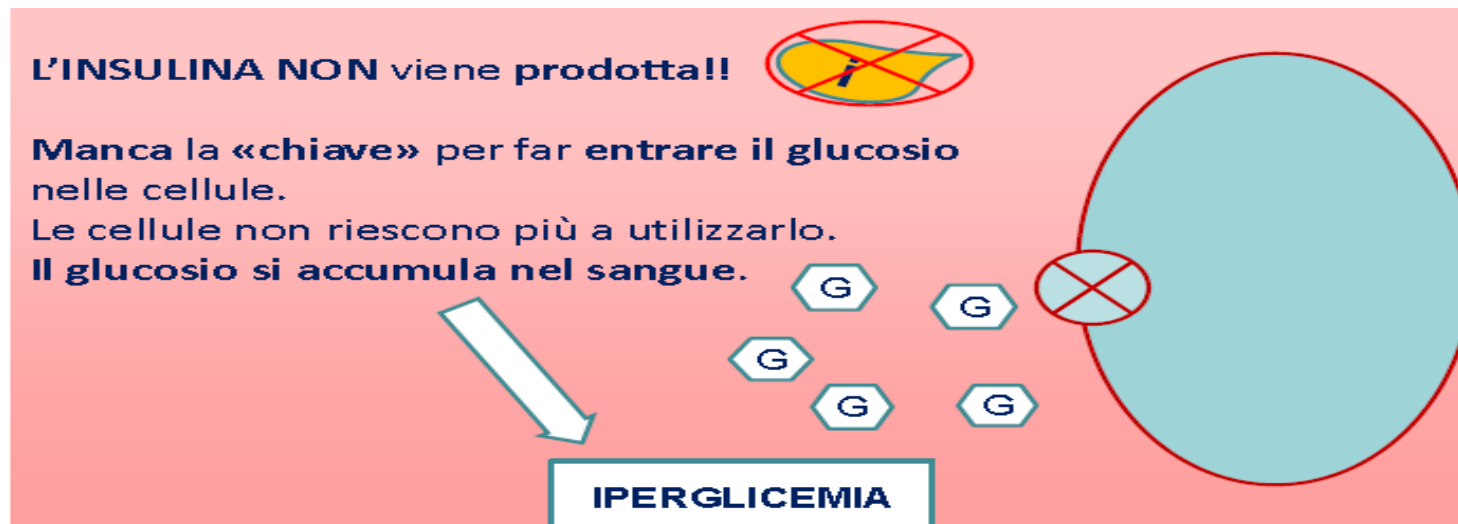
Quali sono i valori normali di glicemia?

A DIGIUNO da 8 ore	valore glicemico 80-110 mg/dl
DOPO IL PASTO	valore glicemico < a 140 mg/dl

Cosa succede nel Diabete ?

Il deficit di insulina determina un complesso squilibrio metabolico che si manifesta principalmente con:

- **Iperglicemia** (aumentato contenuto di glucosio nel sangue)
- **Chetonemia** (presenza di corpi chetonici nel sangue)
- **Acidosi metabolica** (situazione di emergenza)
- **È indispensabile somministrare insulina!**



Fibrosi cistica e diabete correlato (CFRD) stato dell'arte

- Le mutazioni del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) situato sul cromosoma 7 sono responsabili della presenza di un muco vischioso e di alterazioni delle secrezioni che interessano il polmone, il tratto gastrointestinale, il pancreas ed il sistema epatobiliare
- Nel pancreas questo comporta un danno ostruttivo responsabile di una pancreatite cronica con progressiva fibrosi ed infiltrazione del tessuto adiposo rilevabile nell' 80% dei pazienti già nel primo anno di vita

Fattori concomitanti

- **L'insulinoresistenza** (riesacerbazioni o della progressione della malattia)
- La necessità di una **dieta ipercalorica**
- la **suscettibilità genetica** Specifiche mutazioni del gene CFTR si associano ad aumentata incidenza, precocità di comparsa e severità del CFRD Un'associazione genetica tra CF e diabete di tipo 2 .
- **Sesso femminile** .

Criteri diagnostici

- Il CFRD Guidelines Committee definisce come data di esordio del diabete quella in cui per la prima volta si sono riscontrati valori glicemici diagnostici.
- I criteri utilizzati sono identici ai criteri per la popolazione generale

Glicemia a digiuno maggiore o uguale a 126 mg/dl

Glicemia dopo OGTT a 2h maggiore o uguale a 200 mg/dl

HbA1c maggiore o uguale a 48 mmoli/m (6,5%)

Glicemia random maggiore o uguale a 200 mg/dl in presenza di sintomi

L'utilizzo del monitoraggio continuo della glicemia (CGM) ha evidenziato che spesso, anche quando i livelli di glicemia a digiuno e 2 ore dopo la curva da carico con glucosio (OGTT) sono normali, ci possono essere episodi di iperglicemia intermittente postprandiale. Il deterioramento della tolleranza al glucosio può essere rilevato a qualunque età anche nell'infanzia e la sua prevalenza aumenta con l'età.

Strumenti utilizzati per il controllo della Glicemia

Glucometro

Per la misurazione viene utilizzata una gocciolina di sangue dal dito della mano, tramite un apposito pungi- dito. La gocciolina è analizzata dal glucometro che in circa 5 secondi dà il risultato.



Sensore

È posizionato sottocute. La lettura della glicemia è possibile grazie ad un display esterno (lettore , microinfusore o cellulare) che consente il controllo della glicemia in qualsiasi momento.

Alcuni dispositivi sono provvisti di allarme sia per le glicemie alte che per le glicemie basse.

Le frecce di tendenza danno informazioni sull'andamento della glicemia (stabile, in aumento o in discesa).



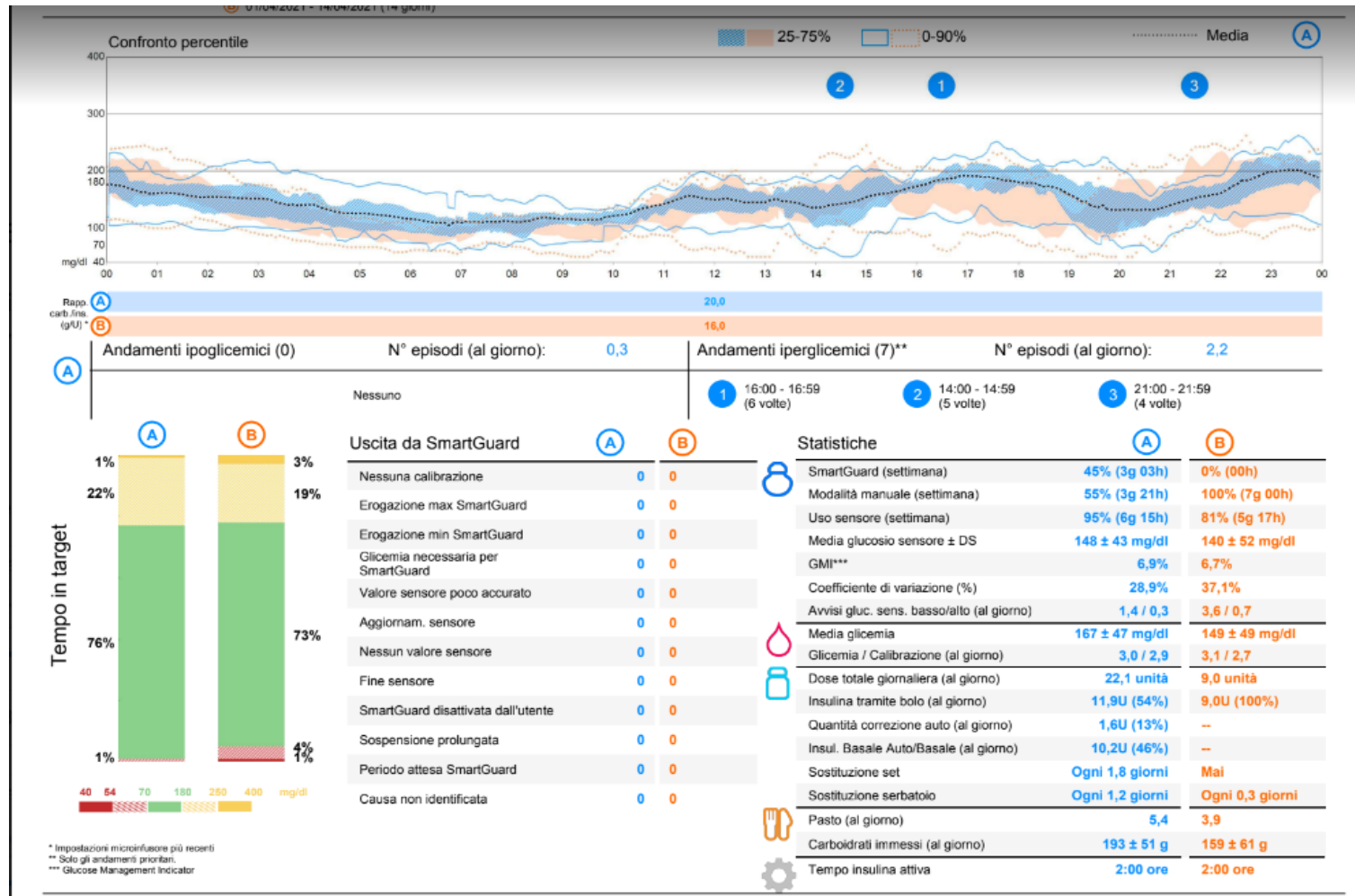
Microinfusore

È un **dispositivo elettronico** composto da un piccolo computer, programmabile dall'esterno, per l'erogazione dell'insulina, contenuta in un apposito serbatoio ed erogata mediante un catetere ed un set di infusione.

Alcuni microinfusori sono sprovvisti di catetere esterno e sono attaccati direttamente all'addome, comandati da un piccolo computer esterno.

Chi usa il microinfusore non deve fare altre iniezioni, ma deve cambiare il set di infusione e ricaricare l'insulina entro il tempo consigliato.

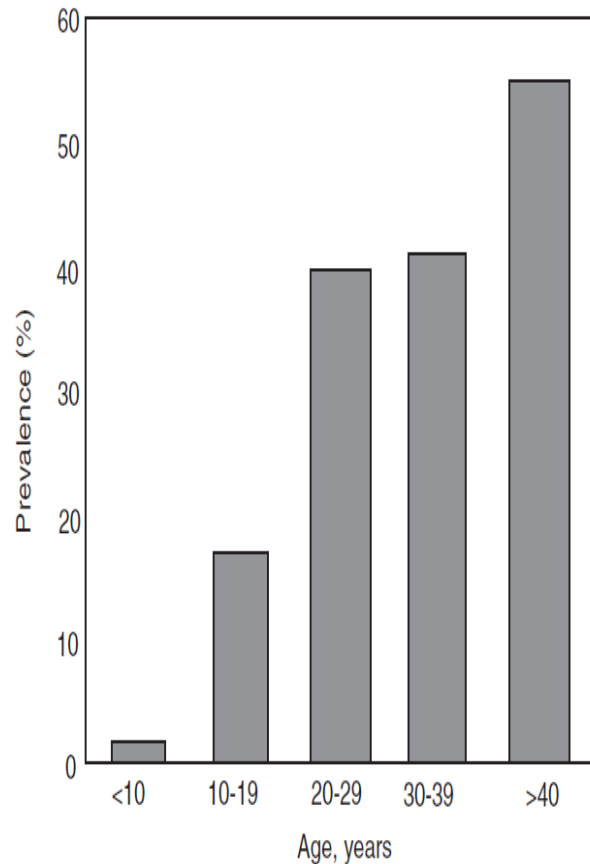




Trattamento principi generali il microinfusore e la dieta

- La comparsa della necessità dell'insulina per coprire il pasto deve far rivedere le impostazioni nutrizionali , cercando di concentrare, laddove possibile, la maggior quota di carboidrati ai pasti principali in cui si fa coincidere la somministrazione d'insulina.
- Il microinfusore è una buona opzione terapeutica perché permette di adeguare meglio la dose insulinica alle necessità nutrizionale, sia permettendo di somministrare un numero di boli insulinici adeguato ai pasti e agli spuntini necessari, sia mediante correzione automatica.

Screening



- **screening di routine annuale** a partire almeno dai 10 anni d'età ; in alcuni centri dai 6 anni basandosi sul fatto che, anche se il diabete è raro prima dei 10 aa, diversi studi riportano che il 42-78% dei bambini sotto i 9 aa hanno una alterata tolleranza al glucosio e che questo li predispone al diabete nei primi anni dell'adolescenza.
- **In occasione di riacutizzazione**, è opportuno monitorizzare la glicemia a digiuno e 2 ore dopo il pasto per le prime 48 ore
- **Le donne con FC che stanno pianificando una gravidanza** o che sono in gravidanza devono effettuare un OGTT se non hanno già eseguito uno screening nei precedenti 6 mesi
- **Durante la gravidanza** deve essere effettuato un OGTT a 12-16 settimane ed a 24-28 settimane dosando la glicemia basale, ad 1h e 2 h dal pasto
- **Dopo il parto** l'OGTT deve essere effettuato a 6-12 settimane nelle pazienti con diabete gestazionale
- **Prima del trapianto polmonare** deve essere effettuato un OGTT se non è stato effettuato nei precedenti 6 mesi, le glicemie devono essere monitorizzate strettamente durante il periodo peri-operatorio fino alla dimissione e successivamente fino a quando siano utilizzati farmaci iperglicemizzanti

Received: 21 June 2018 | Accepted: 13 July 2018
DOI: 10.1111/pedi.12732

ISPAD CLINICAL PRACTICE CONSENSUS GUIDELINES

WILEY 

**ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018:
Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and
adolescents**

Antoinette Moran¹  | Kubendran Pillay² | Dorothy Becker³  | Andrea Granados⁴ |
Shihab Hameed^{5,6} | Carlo L. Acerini⁷ 

- Gli obiettivi glicemici per i pazienti con CFRD sono gli stessi indicati dall' Ada per i pazienti diabetici, tuttavia devono essere individualizzati sulla base della situazione clinica [E]
- La misurazione trimestrale dell' HbA1c è raccomandata nei pazienti in terapia insulinica per rivalutare le decisioni terapeutiche . [E]
- I pazienti con CFRD hanno le stesse esigenze nutrizionali dei pazienti con FC. [E]
- E' necessario istruire i pazienti ed i caregivers sui sintomi, prevenzione e trattamento dell' ipoglicemia compreso l'uso del glucagone [E]

Review began 06/26/2023

Review ended 07/04/2023

Published 07/11/2023

© Copyright 2023

Salazar-Barragan et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC-BY 4.0., which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

The Effects of Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor (ETI) on Blood Glucose in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review

Marcelo Salazar-Barragan¹, Daniel R. Taub¹¹. Biology, Southwestern University, Georgetown, TX, USA

Corresponding author: Daniel R. Taub, taubd@southwestern.edu

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive genetic disorder resulting from defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein, which in turn results in a multi-systemic disorder. There are numerous known CF alleles associated with different mutations of the CFTR gene, with the most common CF allele being a three-base-pair deletion known as $\Delta F508$. One common manifestation of CF is glycemic dysregulation associated with decreased insulin secretion, often progressing into a distinct form of diabetes known as cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). In the past decade, a class of drugs known as CFTR modulators has entered clinical practice. These drugs interact with the CFTR protein to restore its function, with different modulators (or combinations of modulators) suitable for patients with different CFTR mutations. Previous research has established that the modulator ivacaftor is effective in decreasing blood glucose and sometimes resolving CFRD in patients with certain CFTR mutations (class III mutations). However, early modulator therapies for individuals with the common $\Delta F508$ mutation (e.g., a combination of the modulators lumacaftor and ivacaftor) have largely proven ineffective in improving glucose regulation. More recently, a combination therapy of three modulators, namely elexacaftor, tezacaftor, and ivacaftor (ETI), has entered clinical practice for patients with the $\Delta F508$ mutation. However, it is not clear whether this therapy is effective in treating dysglycemia.



Nei pazienti adulti con almeno una mutazione F508del, il modulatore Kaftrio ha dimostrato una **potenziale efficacia** nel ridurre l'evoluzione della condizione glicometabolica verso il quadro conclamato di CFRD, anche se i risultati ottenuti dimostrano che l'impatto del modulatore sul metabolismo glucidico è **molto meno significativo** rispetto a quello dimostrato sulla lesione broncopolmonare e sullo stato nutrizionale.

Sono necessari in futuro studi con periodi di osservazione più prolungati e, soprattutto con un disegno della ricerca che preveda l'uso del Kaftrio in pazienti di età minore rispetto a quelli qui arruolati.

Solo in **età precoce**, infatti, è ipotizzabile un **intervento significativo** a fronte di un danno, come quello del tessuto pancreatico che, come è noto, avviene di solito nei primi anni della storia naturale della fibrosi cistica.



...ma **non conosciamo ancora** completamente l'effetto di Kafrio sull'**uso di insulina** nei soggetti diabetici

Il trattamento

insulina

- La terapia insulinica è la terapia raccomandata per il diabete correlato alla fibrosi cistica.
- regolarizza le glicemie
- stabilizza la funzionalità polmonare
- migliora lo stato nutrizionale rappresentando quindi un fattore cruciale per il benessere e la sopravvivenza a lungo termine

Ipoglicemizzanti orali

Non sono raccomandati se non nel contesto di studi randomizzati

FC con ridotta tolleranza al glucosio

- Un piccolo numero di studi non controllati suggerisce che i pazienti con FC ed IGT possono beneficiare della terapia insulinica ma mancano dati definitivi
- Sono in corso due trials negli Stati Uniti ed in Australia (“CF-IDEA Trial” [clinicaltrials.gov: CT01100892](https://clinicaltrials.gov/CT01100892) and “The Impact of Insulin Therapy on Protein Turnover in Pre-Diabetic Cystic Fibrosis Patients”)



In conclusion, we have demonstrated for the first time that insulin treatment based on CGM abnormalities alone can be associated with improved pulmonary function and weight in the short-term with reduced pulmonary function decline in the longer-term. Prospective clinical trials are needed to define optimal thresholds for early intervention.

La gestione dei pazienti con CFRD

- Team multidisciplinare con medici esperti nella gestione del diabete e della fibrosi cistica. [E]
- Educazione all'autocontrollo secondo gli standard nazionali. [E]
- Controllo glicemico almeno 3 volte al giorno ma per molti pazienti è consigliato un controllo più intensivo in base allo stile di vita ed allo stato di salute. [E]
- Gli obiettivi sono gli stessi che l'ADA raccomanda per i pazienti diabetici; in presenza di ipoglicemie ripetute gli obiettivi possono essere meno stringenti [E]

- ✓ Eseguire HbA1c ogni 3 mesi [E]
- ✓ Raggiungere HbA1c $\geq 7\%$ (53 mmoli/m riducendo al massimo il rischio di ipoglicemie [B]
- ✓ **Seguire le stesse indicazioni nutrizionali dei pazienti con FC [E]**
- ✓ Attività fisica aerobica moderata almeno 150 minuti a settimana [E]
- ✓ Educazione alla prevenzione e cura dell'ipoglicemia ed all'utilizzo del glucagone sia ai pazienti in terapia insulinica che ai caregivers [E]

Quali sono i valori ottimali di glicemia nel pz diabetico?

A DIGIUNO da 8 ore	valore glicemico 80-120 mg/dl
DOPO IL PASTO	valore glicemico < a 180 mg/dl

Può capitare che delle volte si riscontrino delle alterazioni del valore di glicemia dovute a diverse situazioni, è sempre consigliato, dunque, essere in contatto con il Medico Specialista affinché possa dare dei corretti consigli per la **gestione della terapia** e valutare eventuali modifiche del **fabbisogno di insulina**, il quale potrebbe *variare* con la crescita, lo stile di vita etc.

Non iniziare mai l'attività fisica con una glicemia bassa o alta (> 250 mg/dl)

Iperglicemia

Aumento della concentrazione di glucosio nel sangue, in genere si considera una glicemia **superiore a 200 mg/dL circa**

Sintomi:

- Sete intensa (polidipsia)
- Minzione frequente (poliuria), quindi il bambino/ragazzo potrebbe manifestare un bisogno più frequente di andare in bagno
- Fatica e stanchezza, che potrebbero comportare una riduzione nelle prestazioni e nell'attenzione a scuola o lavoro.

Come intervenire?

Le conseguenze immediate sono lievi e generalmente non bisogna intervenire , ma per completezza si riportano le informazioni più importanti:

- Correzione con l'insulina secondo le dosi previste dal piano terapeutico
- Corretta idratazione

Stress, ansia, stato di malessere e preoccupazioni possono anche incidere sulla glicemia e non è consigliato iniziare l'attività fisica con valori > 250 mg/dl

Iperglicemia

Andando più nello specifico, in caso di iperglicemia cosa bisogna fare?

IDRATARSI: come anticipato l'acqua aiuta tantissimo a regolarizzare un'iperglicemia, potrebbe non bastare, ma aiuterà il bambino/ragazzo a sentirsi meglio

CHECK: potrebbe risultare necessario far controllare se sia stata somministrata oppure se sia stata somministrata in modalità o dose errata l'insulina mediante l'iniezione oppure il microinfusore. È opportuno controllare la qualità e la scadenza dell'insulina in uso, se è stata somministrata l'insulina rapida oppure la lenta oppure se l'ago utilizzato o il set di infusione in uso fossero integri.

CHECK SENSORE: se si riscontra un'iperglicemia grazie al sensore, potrebbe essere opportuno far verificare che stia funzionando, effettuando la misurazione capillare della glicemia con apposito glucometro.

Iperglicemia

È un evento riscontrabile nel bambino/ragazzo con Diabete di tipo 1, spesso dovuto a un **disequilibrio tra terapia insulinica in corso, introito alimentare ed esercizio fisico.**

Per **ipoglicemia** si intende un **livello basso di glucosio nel sangue**

Ipoglicemia lieve

- glicemia < 70 mg/dl

Ipoglicemia severa

- glicemia < 55 mg/dl

Contrastare l'ipoglicemia è abbastanza semplice nella maggioranza dei casi

Sintomi

I sintomi dell'Ipoglicemia variano:

sudorazione fredda, pallore, palpitazioni, tremori, sensazione di fame, cefalea, nausea, stanchezza, agitazione, irritabilità, nervosismo, pianto inconsolabile, confusione, difficoltà di concentrazione, eloquio rallentato, offuscamento del visus.

Di solito i primi a comparire sono:

sudorazione fredda, pallore, sensazione di fame, tremori, palpitazioni, stanchezza.

Nei bambini più piccoli, i sintomi più frequenti sono:

irritabilità o viceversa eccessiva tranquillità, interruzione del gioco, sensazione di fame.

**Se possibile controllare la glicemia, se non è possibile ...
... correggere comunque con assunzione di zuccheri semplici**

Regola del 15

Come deve essere corretta l'ipoglicemia?

- Assumere **15 gr** di CHO semplici
(es: 3 caramelle, 3 bustine di zucchero, 1 cucchiaino da tavola di miele, 125 mL o 1/2 bicchiere di una bevanda zuccherata)
- Assumere **15 gr** di CHO complessi
(es: biscotti secchi o fette biscottate, cracker, grissini, sono alimenti che aiutano a mantenere stabile la glicemia ed evitano che scenda nuovamente)
- Attendere **15 minuti** e successivamente misurare la glicemia

NB: Se la glicemia dovesse mantenersi al di sotto dei 70 mg/dL, si devono assumere altri 15 gr di CHO fino a quando la glicemia non raggiunge un valore pari o superiore a 100 mg/dL.

ATTENZIONE: NON utilizzare la cioccolata, in quanto è ricca soprattutto di grassi!

Ipoglicemia severa – evento raro

È comunque un bene conoscere come muoversi nel caso in cui si dovesse presentare una condizione di **ipoglicemia con perdita di coscienza**.

In casi rari, o se non si corregge l'ipoglicemia ai primi sintomi, il bambino o ragazzo incosciente, potrebbe anche avere convulsioni.

Glucagone iniettivo

Il glucagone iniettivo è costituito da un kit di pronto uso che contiene:

- foglio illustrativo e manuale di istruzione
- una siringa pre-riempita contenente soluzione fisiologica
- un flacone con polvere secca (principio attivo)
- il contenuto deve essere miscelato al momento dell'uso.

Può essere somministrato ad ogni età (dose peso-dipendente) e va conservato in frigorifero.



Glucagone endonasale

Novità (disponibile da luglio 2020)

Età > 4 anni

Unico *device*

Dose fissa (3 mg di glucagone)

Pronto all'uso (non richiede ricostituzione)

Non necessita conservazione in frigorifero

Viene assorbito passivamente attraverso la mucosa nasale

Non è necessario inalare o respirare profondamente dopo la somministrazione

Rapidità di somministrazione



**ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022:
Management of cystic fibrosis-related diabetes
in children and adolescents** Pediatric Diabetes. 2022;23:1212–1228.

What is new or different for treatment of CFRD?

- In certain cases (e.g., refusal of insulin therapy in asymptomatic individuals diagnosed by annual screening, but without fasting hyperglycemia) a trial of oral diabetes agents could be considered under close observation.
- Other oral diabetes drugs like metformin, sitagliptin, empagliflozin are in use in individual cases in single CF centers. However, there remains inadequate information to recommend the use of these diabetes drugs in CF. Further research is needed and ongoing.

Congome	Nome	Data di nascita	Età	Diabetico	Sensore	Microinfusore	Terapia	Modulatori	Kaftrio	Kalydeco	Symkevi
A	L	03-set-71	54	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
A	D	23-apr-99	26	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
B	I	07-nov-94	31	SI	SI	SI	SI	SI	Kaftrio		
B	M	07-mar-80	45	SI	NO	NO	SI	NO	NO		
C	M	15/Jul/1971	54	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
C	D	10/Oct/1987	38	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio		
C	C	3/Dec/1983	41	SI	SI	NO	SI	SI	Kaftrio		
C	F	07-feb-73	52	SI	SI	NO	SI	NO	NO		
C	L	5/May/1988	37	SI	NO	NO	SI	NO	NO		
C	S	9/Dec/1988	36	SI	NO	NO	SI	SI	Kaftrio	Kalydeco	
C	M	08/08/2011	14	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
C	S	16/Aug/1977	48	SI	SI	NO	NO	NO	NO		
D	M	19/Feb/1995	30	SI	SI	NO	NO	NO	NO		
D	E	23/Jan/2009	16	SI				SI	Kaftrio		
D	C	21/Jul/1969	56	SI	NO	NO	NO	NO	NO		
D	L	02-ott-84	41	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
G	D	24/Sep/1983	42	SI	SI	NO	SI	SI	Kaftrio	Kalydeco	
G	V	17/Apr/1994	31	SI	NO	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
I	P	7/Aug/1960	65	SI	SI	NO	SI	SI		Kalydeco	
L	S	10/Mar/1997	28	SI	SI	SI	SI	SI		Kalydeco	Symkevi
M	F	29/Jan/1984	41	SI	SI	NO	NO	NO	NO		
M	B	25/Dec/2011	13	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
M	M	6/Jun/1982	43	SI	SI	SI	SI	SI	Kaftrio		
M	M	20/Nov/2005	19	SI	NO	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
P	A	23/Jun/1975	50	SI	SI	NO	SI	SI	Kaftrio	Kalydeco	
P	M	8/Dec/1997	27	SI	NO	NO	SI	SI	Kaftrio	Kalydeco	
P	S	30/Nov/1994	30	SI	SI	NO	NO	SI	Kaftrio		
P	A	25/Apr/2013	12	SI	SI	NO	NO	NO	NO		
P	C	18/Dec/2007	17	SI	SI	NO	SI	NO	NO		
P	G	9/May/1985	40	SI	NO	NO	NO	SI	Kaftrio	Kalydeco	
S	A	25/Jan/1991	34	SI	NO	NO	NO	SI		Kalydeco	
T	G	19/Mar/1965	60	SI	SI	SI	SI	SI		Kalydeco	

La Nostra Casistica con la correlazione con modulatori e la tecnologia usata

- 160 pazienti calabresi
- 130 seguiti presso il nostro centro

- 33 pazienti diabetici
- 23 modulatori (20 kaftrio)
- 22 sensore
- 3 microinfusore attualmente



Fibrosi cistica e diabete correlato (CFRD) panorama futuro

- Abbassare età di screening?
- Sostituire il monitoraggio glicemico al Carico Orale di Glucosio?
- In che modo I modulatori influenzano la glicemia?
- Confrontarsi con iperalimentazione e obesità.
- Gli ipoglicemizzanti orali vecchi e nuovi (agonisti GLP1, inibitori DPP4, Inibitori SGLT) avranno un ruolo in futuro per sostituire I insulina?

Fibrosi cistica e diabete correlato (CFRD) conclusioni

- Diversi fattori concorrono a provocare il CFRD nei pazienti con fibrosi cistica;
- L'insulina rimane il farmaco principale per la correzione della iperglicemia ;
- La gestione della condizione CFRD prevede un equipe multidisciplinare che attraverso la gestione dell'alimentazione corretta , l'attività fisica adeguata alle condizioni cliniche permetta una buona qualità di vita del paziente.

Nostra indimenticabile esperienza

