Diabetes bij mucoviscidose: nieuwe cardiovasculaire risicofactoren

Fabian O. Lurquin, Vanessa Preumont
Endocrinologie & Voeding, Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussel



De behandeling van mucoviscidose en aan mucoviscidose gerelateerde diabetes (MRD) evolueert voortdurend. De afgelopen 20 jaar wordt deze ziekte beter aangepakt dankzij de specifieke aanbevelingen en de intensieve behandelingen, waardoor de levensverwachting van de patiënten aanzienlijk verbeterd is. Ook de behandeling van MRD is verbeterd omdat we meer inzicht hebben in de pathofysiologie van die aandoening. De longfunctie, de voedingstoestand en de levensduur van patiënten met MRD blijven weliswaar minder goed dan die van patiënten met mucoviscidose die geen diabetes hebben, maar naarmate de behandeling verbetert, nemen die verschillen af. Sinds de komst van de CFTR-modulatoren komen de klassieke cardiovasculaire risicofactoren (CVRF) ook vaker voor bij patiënten met mucoviscidose. Hoewel de recente gegevens over het effect van CFTR-modulatoren op de glykemiecontrole bemoedigend zijn, lijken die verbindingen de vetmassa te verhogen, het lipidenprofiel te verslechteren en de bloeddruk te verhogen. Daarom moeten we meer aandacht hebben voor het CV risico in deze populatie. Naarmate de levensverwachting van deze patiënten toeneemt, neemt immers ook het CV risico toe.



Fabian Lurquin

V316IN

Inleiding

Mucoviscidose is een wereldwijd voorkomende genetische ziekte die op autosomaal recessieve wijze overgedragen wordt. De hoogste prevalentie wordt waargenomen in Europa, Noord-Amerika en Australië. De ziekte is het gevolg van een mutatie in het *CFTR*-gen, dat codeert voor het CFTR-eiwit (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). Dat eiwit fungeert in de epitheelcellen als een kanaal voor chloor en bicarbonaat en regelt de samenstelling van het vocht en de elektrolyten die gesecreteerd worden. Afhankelijk van het defect in het CFTR-kanaal worden de mutaties in 6 categorieën verdeeld.

Mucoviscidose veroorzaakt een geleidelijke obstructie van de bronchiën en de maagdarmtractus, die vervolgens leidt tot infecties, chronische ontsteking en disfuncties in een of meer organen. De ademhalingsproblemen blijven de belangrijkste doodsoorzaak bij patiënten met mucoviscidose.

De laatste jaren is de levensverwachting van patiënten met mucoviscidose echter toegenomen dankzij een vroegere diagnose en een betere behandeling. Als gevolg daarvan is de prevalentie van andere chronische complicaties, zoals diabetes bij mucoviscidose (MRD), ook toegenomen. MRD is een van de vaakst voorkomende vormen van niet-respiratoire comorbiditeit bij patiënten met mucoviscidose. Het treft 20% van de adolescenten en 40 tot 50% van de volwassenen (1).

Met dit kort overzichtsartikel willen we MRD op een bondige manier bespreken voor klinisch cardiologen, pneumologen en diabetologen, specialisten die een steeds grotere rol spelen in de multidisciplinaire aanpak die patiënten met MRD nodig hebben.

Definitie van MRD

De afwijkingen van de glucosetolerantie bij patiënten met mucoviscidose bestrijken een continuüm dat gaat van een normale glucosetolerantie over nuchtere dysglykemie en glucose-intolerantie volgens de definitie van de ADA (*American Diabetes Association*), tot bevestigde diabetes met of zonder nuchtere hyperglykemie. Ook intermediaire stadia van verstoorde glucosetolerantie zijn waargenomen. Nu systemen voor continue glucosemonitoring (CGM) vaker gebruikt worden, is gebleken dat de meeste patiënten met mucoviscidose vroege afwijkingen van het glucosemetabolisme vertonen. De diagnostische criteria voor MRD zijn dezelfde als die in de algemene bevolking (1).

MRD correleert met een minder goede longfunctie, een slechte voedingstoestand en een minder gunstige algemene prognose.

MRD is een unieke vorm van diabetes die specifieke klinische en pathofysiologische kenmerken vertoont. Hij verschilt van type 1-diabetes omdat er geen onderliggend auto-immuunproces aanwezig is en ketoacidose zelden het eerste symptoom is. Verder vertonen de patiënten met MRD, in tegenstelling tot patiënten met type 2-diabetes (T2D), geen metabool syndroom op het moment van de diagnose.

De vroege stadia van MRD zijn asymptomatisch. De aandoening correleert met een minder goede longfunctie, een slechte voedingstoestand en een minder gunstige algemene prognose. Zowel de mortaliteit als de morbiditeit zijn hoger dan bij patiënten met mucoviscidose zonder diabetes. Het is daarom van cruciaal belang dat de aandoening snel opgespoord en goed behandeld wordt.

Er zijn twee grote problemen bij de diagnose van MRD. De aanbevelingen voor screening worden slecht nageleefd, en dat is het gevolg van de ontoereikende screeningtools. Er wordt daarom gedacht aan alternatieve diagnostische methoden, zoals het opnemen van de HbA1c (2), de CGM (3) en het *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) (4, 5) in de verschillende diagnostische algoritmen (6, 7). Het is dan ook van cruciaal belang dat artsen op de hoogte blijven van de laatste innovaties op dat vlak.

Pathofysiologie

De pathogenese is multifactorieel. MRD ontstaat in de eerste plaats door een verstoring van de insulinesecretie in combinatie met insulineresistentie. De migratie van ontstekingscellen van het exocriene naar het endocriene pancreasweefsel is het belangrijkste mechanisme dat uiteindelijk leidt tot de vernietiging van de eilandjes van Langerhans. Meerdere studies hebben uitgewezen dat het externe milieu van het eilandje een belangrijke rol speelt in de verstoorde werking, en dat het CFTR-kanaal geen belangrijke rol speelt in de insulinesecretie. Het feit dat de bètacellen weinig CFTR-kanalen tot expressie brengen, lijkt deze hypothese van een 'micro-omgeving' rond de eilandjes van Langerhans te ondersteunen. Gezien die pathofysiologische mechanismen bestaat de eerste stap in het ontstaan van de hyperglykemie uit een vertraagde insulinerespons in de vroege fase van orale glucose-inname, gevolgd door een afname van de totale insulinesecretie. De insulineresistentie wordt in de eerste plaats veroorzaakt door de chronische ontsteking (8).

Prognose van de longletsels en de voedingstoestand

Als we de levensverwachting van patiënten met mucoviscidose willen bepalen, moeten we in de eerste plaats naar de longfunctie kijken. Er wordt aangenomen dat de chronische hyperglykemie bijdraagt tot het chronische ontstekingsproces, dat de incidentie van longinfecties verhoogt en de afname van de longfunctie versnelt. **Patiënten met MRD hebben een minder goede longfunctie dan patiënten zonder diabetes en lopen een hoger risico op achteruitgang van de respiratoire functie**. Daarnaast zijn ze vaker drager van *Pseudomonas aeruginosa* (9). De vroege verstoring van de insulinesecretie en de glucose-intolerantie gaan gepaard met een afname van de longfunctie, een toename van het aantal opnames in het ziekenhuis wegens longcomplicaties, een hoger percentage longtransplantaties, een katabole toestand en een minder goede levensverwachting. Volgens sommige studies bestaat er een omgekeerd verband tussen de waarden van de OGTT en de longfunctie. Bovendien zouden de CGM-waarden

een voorspellende waarde hebben voor de evolutie van de longfunctie en de voedingstoestand (6).

Metabole effecten van CFTR-modulatoren

De komst van de CFTR-modulatoren, die als doel hebben de oorzaak van mucoviscidose te corrigeren, hebben tot een omwenteling in de behandeling van deze ziekte geleid. Er zijn meerdere studies uitgevoerd naar het effect van deze verbindingen op het glucosemetabolisme, maar ondanks de overvloedige recente literatuurgegevens bestaat hierover nog geen consensus. Toch blijken ***highly effective modulator therapies* of HEMT een gunstig effect** te hebben op de glucosehemostase omdat ze mogelijk de bètacelfunctie beschermen en de insulinegevoeligheid verbeteren doordat ze de inspanningstolerantie verhogen en de chronische ontsteking afremmen, waardoor de HbA1c en de insulinebehoefte afnemen (10-14). Het is nog niet duidelijk of deze behandelingen de incidentie van diabetes kunnen verlagen. Analyses van Amerikaanse en Britse registers tonen evenwel aan dat de prevalentie van MRD geleidelijk afneemt (15).

Daarnaast verbeteren deze verbindingen sterk de voedingstoestand van de patiënten, in die mate dat de stijgende incidentie van obesitas nu een belangrijk probleem wordt in deze populatie (1). We moeten dat echter nuanceren, want de gewichtstoename is heterogeen en omgekeerd evenredig met de voedingstoestand bij aanvang (10, 16). Er is aangetoond dat **vooral de vetmassa van de patiënten toeneemt, terwijl de vetvrije massa niet verandert** (17-19). **Ook het lipidenprofiel van deze patiënten lijkt te verslechteren,** ongeacht hun mate van glucose-intolerantie (**Tabel 1**), **zodat we ons in de klinische praktijk nu moeten afvragen of we een vetverlagende behandeling moeten opstarten.** Er blijkt een correlatie te bestaan tussen een familiale voorgeschiedenis van CVRF en exocriene-pancreasinsufficiëntie enerzijds, en sterkere afwijkingen van het lipidenprofiel anderzijds (20-22). De onderliggende mechanismen daarvan zijn onduidelijk, maar er wordt gedacht aan een toename van de absorptie in de darmen en een verbetering van het intracellulaire lipidenmetabolisme in de enterocyten. Een andere mogelijke verklaring is een hogere aanmaak in de lever, mogelijk als gevolg van een hogere insulineconcentratie in de vena porta, aangezien het lipidenprofiel niet verandert bij patiënten met een leveraandoening. In sommige studies is ook een stijging van de bloeddruk waargenomen (een gemiddelde stijging van de systolische bloeddruk van 4 tot 12mmHg), waarvoor soms een antihypertensivum moest worden voorgeschreven of de antihypertensieve behandeling moest worden opgedreven (22-24).

Er is geen enkele voor mucoviscidose aangepaste score voor het 10 jaars CV risico gevalideerd.

Vroeger vertoonden patiënten met MRD niet de macrovasculaire complicaties die beschreven zijn bij T2D omdat ze niet de klassieke CVRF vertoonden. Door de toename van de levensverwachting en van de prevalentie van diabetes, de verstoringen van het lipidenprofiel en de stijgende incidentie van hypertensie, moeten we ons nu gaan afvragen wat het algemene CV risico van deze patiënten is.

Er is geen enkele voor mucoviscidose aangepaste score voor het 10 jaars CV-risico gevalideerd. Die welke het meest in de buurt komt, is misschien de *QRISK®3 risk calculator*, omdat die rekening houdt met ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis en lupus erythematodes disseminatus. Bovendien heeft een onlangs verschenen studie uitgewezen dat patiënten met mucoviscidose een vergelijkbaar of zelfs een hoger CV risico hebben dan patiënten met een van de bovenvermelde aandoeningen (25).

Tabel 1 ▼
Wijziging van het lipidenprofiel bij patiënten bij wie een CFTR-remmer gestart is.

Auteur	Design	TC	LDL-C	HDL-C	CT/HDL-C	Conclusie
Despotes et al. 2023	Retrospectieve observationele studie, voor-na HEMT, 41 patiënten, gemiddelde leeftijd 40 jaar	152,5 vs 168,8 Δ 16mg/dl p = 0,007	73,5 vs 90,6 Δ 17mg/dl p < 0,001	53,2 vs 52,2 Δ -1mg/dl (NS)	3,07 vs 3,49 p = 0,014	Significante stijging van de TC en LDL-C
Petersen et al. 2021	Retrospectieve observationele studie, voor-na HEMT, 134 patiënten, gemiddelde leeftijd 34 jaar	Δ 25mg/dl/jaar p < 0,0005	Δ 18mg/dl/jaar p < 0,0005	Δ 9mg/dl/jaar p < 0,05	-	Significante stijging van de TC, LDL-C en HDL-C
Lonabaugh et al. 2024	Retrospectieve observationele studie, voor-na HEMT, 128 patiënten, gemiddelde leeftijd 33 jaar	Δ 15mg/dl p < 0,001	Δ 9,3mg/dl p < 0,001	Δ 3,8mg/dl p < 0,001	-	Significante stijging van de TC, LDL-C, HDL-C en triglyceriden

Resultaten uitgedrukt in gepaard gemiddelde (mg/dl) of jaarlijks absoluut verschil, geannualiseerd of over de observatieperiode van de studie.
Afkortingen: TC, totale cholesterol; HEMT, *high-effective modulator therapy*; NS, *niet significant.*

Conclusie

We kunnen besluiten dat de functionele en vitale prognose van patiënten met MRD en, meer in het algemeen, van alle patiënten met mucoviscidose de voorbije jaren indrukwekkend toegenomen zijn. Als gevolg daarvan staan artsen voor nieuwe cardiometabole uitdagingen. Die wijzigingen blijven bescheiden en moeten verder onderzocht worden om na te gaan of ze al dan niet tot klinische events zullen leiden. Een jaarlijkse controle van de lipiden is alleen aanbevolen bij patiënten met een MRD en een bewaarde exocriene pancreasfunctie (1). Gezien de recentste literatuurgegevens lijkt het voorlopig redelijk om die aanbeveling uit te breiden tot de meeste patiënten met mucoviscidose. Momenteel volstaat het om bij de behandeling, die altijd al multidisciplinair en holistisch was, rekening te houden met het algemene CV risico.

Referenties

1. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2022;23 (8):1212-28.
2. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic Fibrosis-Related Diabetes Screening in Adults: A Gap Analysis and Evaluation of Accuracy of Glycated Hemoglobin Levels. Can J Diabetes. 2019;43 (1):13-8.
3. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, Ruazol M, Marchetti P, Larkin M, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107 (4):e1444-e54.
4. Toin T, Reynaud Q, Denis A, Durieu I, Mainguy C, Llerena C, et al. HOMA indices as screening tests for cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros. 2022;21 (1):123-8.
5. Lurquin F, Gohy S, Hermans MP, Preumont V. Novel time-saving OGTT sparing HbA1c-HOMA2 based algorithm for the diagnosis of cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice. 2024;208:111124.
6. Weiss L, Reix P, Mosnier-Pudar H, Ronsin O, Beltrand J, Reynaud Q, et al. Screening strategies for glucose tolerance abnormalities and diabetes in people with cystic fibrosis. Diabetes Metab. 2023;49 (3):101444.
7. Lurquin F, Buysschaert M, Preumont V. Advances in cystic fibrosis-related diabetes: Current status and future directions. Diabetes Metab Syndr. 2023;17 (11):102899.
8. Moheet A, Moran A. New Concepts in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107 (6):1503-9.
9. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, Hatziagorou E, Jung A, Mei-Zahav M, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. J Cyst Fibros. 2020;19 (2):321-7.
10. Amini M, Yu K, Liebich J, Ahir V, Wood E, Albert S, et al. The Changing Landscape of Treatment for Cystic Fibrosis Related Diabetes. J Clin Transl Endocrinol. 2024;35:100332.
11. Lurquin F, Gohy S, Hermans MP, Preumont V. Combined CFTR modulator therapies are linked with anabolic benefits and insulin-sparing in cystic fibrosis-related diabetes. J Clin Transl Endocrinol. 2023;33:100320.
12. Nielsen BU, Olsen MF, Mabuza Mathiesen IH, Pressler T, Ritz C, Katzenstein TL, et al. Decline in HbA1c during the first year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment in the Danish cystic fibrosis cohort: Short title: Decline in HbA1c after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment. J Cyst Fibros. 2023.
13. Flatt AJ, Sheikh S, Peleckis AJ, Alvarado P, Hadjiliadis D, Stefanovski D, et al. Preservation of beta-cell Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Highly Effective CFTR Modulator Therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2023;109 (1):151-60.
14. Gruber W, Stehling F, Blosch C, Dillenhoefer S, Olivier M, Brinkmann F, et al. Longitudinal changes in habitual physical activity in adult people with cystic fibrosis in the presence or absence of treatment with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Front Sports Act Living. 2024;6:1284878.
15. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. J Cyst Fibros. 2020;19 (1):68-79.
16. Gramegna A, Majo F, Alicandro G, Leonardi G, Cristiani L, Amati F, et al. Heterogeneity of weight gain after initiation of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in people with cystic fibrosis. Respir Res. 2023;24 (1):164.
17. Granados A, Chan CL, Moheet A, Vigers T, Arbelaez AM, Larson Ode K. The impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on body composition in a small cohort of youth with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2023;58 (6):1805-11.
18. Knott-Torcal C, Sebastian-Valles F, Giron Moreno RM, Martin-Adan JC, Jimenez-Diaz J, Marazuela M, et al. A prospective study to assess the impact of a novel CFTR therapy combination on body composition in patients with cystic fibrosis with F508del mutation. Clin Nutr. 2023;42 (12):2468-74.
19. Proud D, Duckers J. Weight a minute: Exploring the effect on weight and body composition after the initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with CF. J Cyst Fibros. 2023;22 (5):847-50.
20. Despotes KA, Ceppe AS, Donaldson SH. Alterations in lipids after initiation of highly effective modulators in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2023;22 (6):1024-6.
21. Lonabaugh K, Li G, List R, Huang R, James A, Barros A, et al. Real world study on elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor impact on cholesterol levels in adults with cystic fibrosis. Pharmacotherapy. 2024;44 (3):231-40.
22. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2022;21 (2):265-71.
23. Gramegna A, De Petro C, Leonardi G, Contarini M, Amati F, Meazza R, et al. Onset of systemic arterial hypertension after initiation of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: A case series. J Cyst Fibros. 2022;21 (5):885-7.
24. Ross MC, S; Goehring, B; Troost, J; Simon, R; Wang, Y, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor is associated with increased prevalence of hypertension in cystic fibrosis. CHEST. 2023;164 (4):A3919-A20.
25. Frost F, Nazareth D, Fauchier L, Wat D, Shelley J, Austin P, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of cardiac disease in cystic fibrosis: a multinational retrospective cohort study. Eur Respir J. 2023;62 (4).

BHL ook op internet
www.vcp-bhl.be

