



AREA 5

Ricerca clinica ed epidemiologica



Progetto FFC #24/2019

Alterazioni precoci della tolleranza al glucosio in  
fibrosi cistica: effetti dei modulatori di CFTR



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Alberto Battezzati**  
(Centro Internazionale per lo Studio  
della Composizione Corporea, DeFENS,  
Università di Milano)



Partner:

**Carla Colombo** (Fondazione IRCCS  
Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli  
e Regina Elena, Clinica Pediatrica De  
Marchi, Centro Regionale FC, Milano),  
**Vincenzina Lucidi** (Ospedale pediatrico  
Bambino Gesù, Unità Operativa Fibrosi  
Cistica, Roma), **Maria Cristina Lucanto**  
(AOU Messina, Unità di Gastroenterologia  
Pediatrica e Fibrosi Cistica), **Andrea Mari**  
(Istituto di Neuroscienze, CNR, Padova)



Ricercatori coinvolti: 17



Qual è la durata dello studio: 2 anni

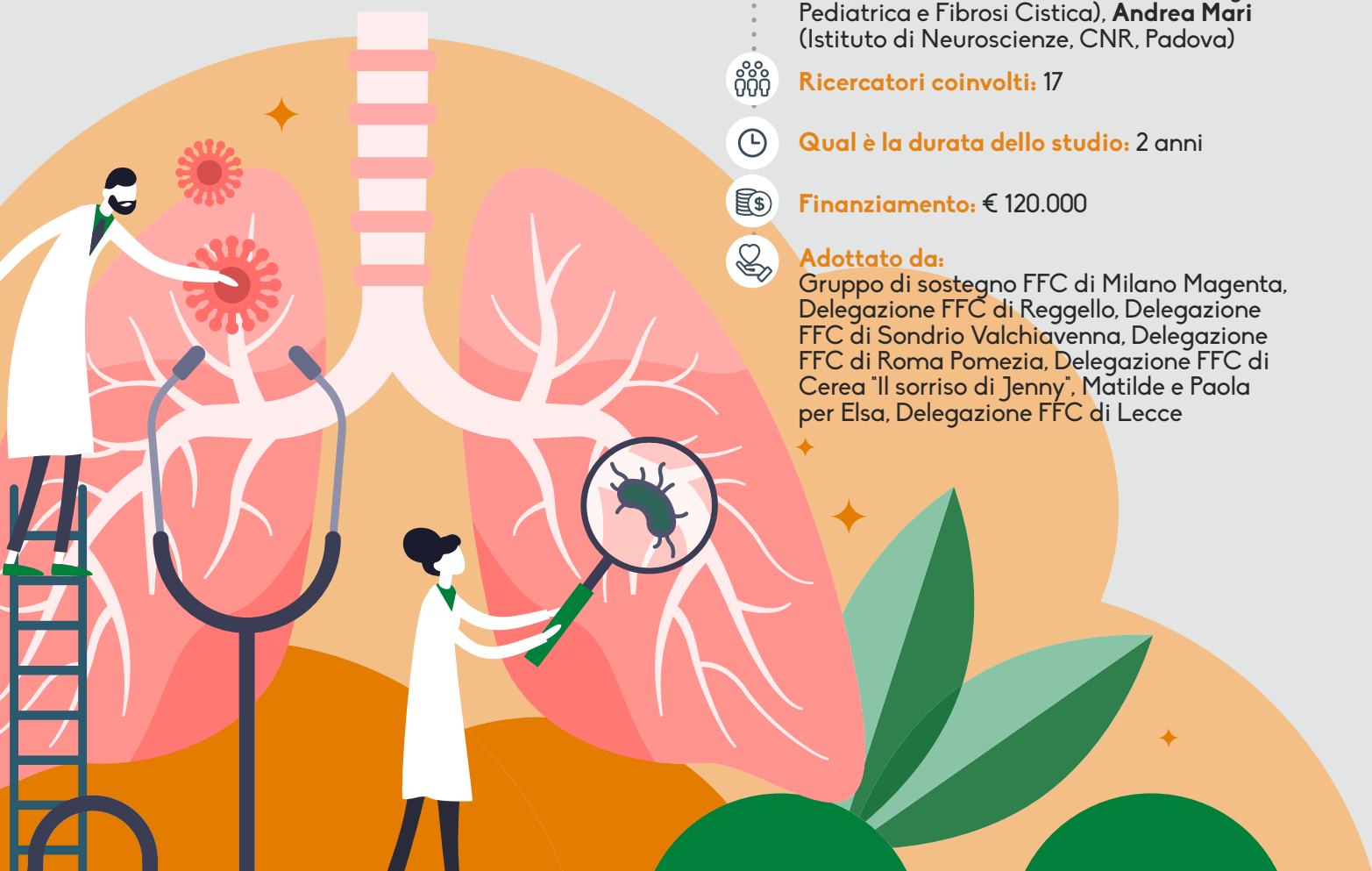


Finanziamento: € 120.000



Adottato da:

Gruppo di sostegno FFC di Milano Magenta,  
Delegazione FFC di Reggello, Delegazione  
FFC di Sondrio Valchiavenna, Delegazione  
FFC di Roma Pomezia, Delegazione FFC di  
Cerea "Il sorriso di Jenny", Matilde e Paola  
per Elsa, Delegazione FFC di Lecce





## Perché è importante

Il diabete in fibrosi cistica (CFRD) è una complicanza frequente e severa causata da un deficit progressivo di secrezione insulinica. La disponibilità dei modulatori di CFTR ha aperto la possibilità di poter prevenire o trattare anche il CFRD. Dai primi dati non sembrano esserci effetti netti dei modulatori su CFRD, ma dato che la terapia è offerta in età precoce potrebbe essere utile conoscere il decorso del deficit di secrezione insulinica nelle prime fasi di vita.



## Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono state coinvolte 32 persone con FC tra i 6 e gli 11 anni. Le alterazioni nella secrezione di insulina sono state valutate con la curva da carico di glucosio (OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*) che serve a misurare nel sangue il glucosio, l'insulina e il C-peptide (precursore dell'insulina).



## Che cosa hanno fatto i ricercatori

Sono state eseguite analisi statistiche sui dati raccolti ed è stato sviluppato un modello per prevedere la curva OGTT in base a età, sesso, mutazioni di CFTR e stato di insufficienza pancreaticca. L'obiettivo era fornire dei valori di riferimento delle variabili correlate all'OGTT nella popolazione italiana con fibrosi cistica.

È stata valutata la variazione nel metabolismo del glucosio e nella secrezione di insulina in persone con FC adulte e omozigoti per F508del, dopo un anno di trattamento con lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) a confronto con malati con lo stesso genotipo che non hanno ricevuto la terapia.



## Che cosa hanno ottenuto

Si è visto che una secrezione anomala di insulina associata a un'elevata risposta al glucosio durante l'OGTT influenza la crescita in termini di altezza adulta. Sono stati descritti i valori di riferimento delle variabili collegate all'OGTT in persone con FC dalla pubertà all'età adulta. I dati relativi alla pubertà hanno mostrato un incremento di secrezione insulinica non ben descritto nella popolazione generale. Non sono emersi effetti di lumacaftor/ivacaftor sulla secrezione di insulina dopo 1 anno di terapia.



## Che cosa succederà ora

Sono in corso ulteriori analisi sui dati raccolti, man mano che i soggetti coinvolti concludono gli esami. Si stanno valutando gli effetti del genotipo sulla tolleranza al glucosio e la secrezione di insulina: i risultati preliminari mostrano che persone con FC con almeno un allele CFTR con funzionalità residua hanno migliore tolleranza al glucosio.

I parametri di secrezione insulinica sono importanti determinanti dell'altezza in età adulta e della tolleranza al glucosio; sono inoltre collegati al genotipo FC e non sono facilmente influenzati dalle terapie con i modulatori di CFTR.

## Per saperne di più



### Obiettivi

#### **Studio collaborativo multicentrico per conoscere se i modulatori di CFTR somministrati precocemente possano prevenire l'intolleranza al glucosio e il diabete FC (CFRD)**

Il diabete in fibrosi cistica (CFRD) è una complicanza frequente e severa causata da un deficit progressivo di secrezione insulinica. Alcuni nuovi farmaci mirati a modulare il difetto genetico di base sono disponibili nella pratica clinica, generando l'attesa di poter prevenire o trattare anche il CFRD. Per poter dare una risposta bisogna conoscere al meglio il decorso dei deficit di secrezione insulinica in età precoce. L'ipotesi è che i modulatori di CFTR possano essere efficaci su questo fronte solo se somministrati ancora nell'infanzia, prima che il danno del pancreas endocrino progredisca in maniera importante. Lo studio si propone di valutare se il trattamento con i modulatori può migliorare la secrezione insulinica in bambini di età compresa fra 6 e 11 anni. A questo scopo sarà raccolto, attraverso uno studio prospettico multicentrico, un grande numero di soggetti di tale età, candidati al trattamento con modulatori, che saranno divisi in diversi gruppi (quelli già in trattamento con i nuovi farmaci, quelli che lo iniziano e quelli che fanno solo terapie tradizionali). Tutti i gruppi saranno monitorati attraverso esecuzione di curva da carico di glucosio (OGTT) e indagini per il pancreas esocrino, lo stato nutrizionale e polmonare. La comparazione dei risultati fra gruppi diversi permetterà di comprendere se i nuovi farmaci modulatori abbiano un effetto sulle alterazioni che portano al diabete in FC.



### Risultati

#### **I modulatori di CFTR non sembrano risolvere la tolleranza al glucosio e i difetti di secrezione dell'insulina nei casi di diabete correlato alla fibrosi cistica**

Il diabete in fibrosi cistica (CFRD) è una complicanza frequente e severa causata da un deficit progressivo di secrezione insulinica. Nuovi modulatori sono diventati disponibili aprendo la possibilità di prevenire o trattare il CFRD. Inizialmente non sono emersi effetti netti, ma mancano i dati nelle prime fasi della vita e oggi la terapia è offerta in età più precoce.

I ricercatori hanno ipotizzato che i farmaci modulatori potessero migliorare la secrezione insulinica, ma che nei primi studi la terapia sia stata somministrata in fase troppo avanzata per risultare efficace.

È stato studiato il decorso di persone con FC tra i 6 e gli 11 anni, usando due carichi orali di glucosio (OGTT) a distanza di 1 anno per identificare le alterazioni di secrezione insulinica.

Dai dati raccolti è emerso che una alterata secrezione insulinica associata con elevata glicemia durante l'OGTT in persone con FC in età prepuberale predice un basso z-score di altezza in età adulta, suggerendo che i difetti di secrezione insulinica influenzano la crescita prima che insorga iperglicemia.

È stata descritta la distribuzione di variabili collegate all'OGTT in persone con FC dalla pubertà all'età adulta. I dati relativi alla pubertà hanno mostrato un incremento di secrezione insulinica non ben descritto nemmeno nella popolazione generale. Durante il progetto non sono state trovate evidenze di effetti di lumacaftor/ivacaftor sui parametri di secrezione dell'insulina dopo 1 anno di trattamento.

## Per saperne di più



Sono in corso analisi per descrivere l'effetto del genotipo sulla tolleranza al glucosio e la secrezione di insulina. I risultati preliminari mostrano che persone con FC con almeno un allele CFTR con funzionalità residua hanno migliore tolleranza al glucosio associata a migliore funzione delle cellule beta (il tipo di cellule pancreatiche che secernono insulina). Si stanno analizzando i pazienti in follow-up di 1 anno.

I parametri di secrezione insulinica sono importanti determinanti dell'altezza in età adulta, della tolleranza al glucosio, sono collegati al genotipo FC, e sono probabilmente non facilmente influenzati da terapie con modulatori.

## Publicazioni



- **Prepuberal Insulin Secretory Indices Are Long-Term Predictors of Short Adult Stature in Cystic Fibrosis**  
*Endocrine Connections*, 2022



A Battezzati et al.

Adult height determinants in  
cystic fibrosis

11:5

e220056

RESEARCH

## Prepuberal insulin secretory indices are long-term predictors of short adult stature in cystic fibrosis

Alberto Battezzati<sup>1</sup>, Andrea Foppiani<sup>1</sup>, Gianfranco Alicandro<sup>2</sup>, Arianna Bisogno<sup>2</sup>, Arianna Biffi<sup>2</sup>, Giorgio Bedogni<sup>3,4</sup>, Simona Bertoli<sup>1,5</sup>, Giulia De Carlo<sup>1</sup>, Erica Nazzari<sup>2</sup> and Carla Colombo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>International Center for the Assessment of Nutritional Status, DeFENS, University of Milan, Milan, Italy

<sup>2</sup>Cystic Fibrosis Center, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

<sup>3</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy

<sup>4</sup>Internal Medicine, S. Maria delle Croci Hospital, AUSL Romagna, Ravenna, Italy

<sup>5</sup>Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Obesity Unit - Laboratory of Nutrition and Obesity Research, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Milan, Italy

Correspondence should be addressed to A Battezzati: [alberto.battezzati@unimi.it](mailto:alberto.battezzati@unimi.it)

### Funding

This work was supported by grants from the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation **FFC** 16/2005, **FFC** 21/2013, **FFC** 20/2016, and **FFC** 24/2019.

## Publicazioni










### · *Distribution of OGTT-Related Variables in Patients with Cystic Fibrosis from Puberty to Adulthood: An Italian Multicenter Study*

*Journal of Personalized Medicine*, 2023



Article

## Distribution of OGTT-Related Variables in Patients with Cystic Fibrosis from Puberty to Adulthood: An Italian Multicenter Study

Andrea Foppiani <sup>1</sup>, Fabiana Ciciriello <sup>2</sup>, Arianna Bisogno <sup>3</sup>, Silvia Bricchi <sup>3,4</sup>, Carla Colombo <sup>3,4</sup>, Federico Alghisi <sup>2</sup>, Vincenzina Lucidi <sup>2</sup>, Maria Ausilia Catena <sup>5</sup>, Mariacristina Lucanto <sup>5</sup>, Andrea Mari <sup>6</sup>, Giorgio Bedogni <sup>7,8</sup> and Alberto Battezzati <sup>1,9,\*</sup>

<sup>1</sup> ICANS-DIS, Department of Food Environmental and Nutritional Sciences, University of Milan, 20133 Milan, Italy

<sup>2</sup> Cystic Fibrosis Unit, Department of Pediatric Subspecialties, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, 00165 Rome, Italy

<sup>3</sup> Pediatric Cystic Fibrosis Center, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Via Com-menda 9, 20122 Milano, Italy

<sup>4</sup> Department of Pathophysiology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, 20122 Milano, Italy

<sup>5</sup> Cystic Fibrosis Hub Center, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, 98125 Messina, Italy

<sup>6</sup> Institute of Neuroscience, National Research Council, 35127 Padova, Italy

<sup>7</sup> Department of Medical and Surgical Sciences, Alma Mater Studiorum-University of Bologna, 40126 Bologna, Italy

<sup>8</sup> Internal Medicine Unit Addressed to Frailty and Aging, Department of Primary Health Care, S. Maria delle Croci Hospital, AUSL Romagna, 48121 Ravenna, Italy

<sup>9</sup> Clinical Nutrition Unit, Department of Endocrine and Metabolic Medicine, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, 20100 Milan, Italy

\* Correspondence: alberto.battezzati@unimi.it

**Author Contributions:** Conceptualization, A.B. (Alberto Battezzati); Methodology, C.C., V.L., M.L. and A.M.; Formal Analysis, G.B.; Investigation, A.B. (Arianna Bisogno), S.B., F.C., F.A. (Federico Alghisi), M.A.C.; Data Curation, A.F.; Writing—Original Draft Preparation, A.F.; Writing—Review and Editing, all authors; Supervision, A.B. (Alberto Battezzati), C.C., V.L. and M.L.; Project Administration, A.B. (Alberto Battezzati); Funding Acquisition, A.B. (Alberto Battezzati). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work was supported by grants from the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation FFC#16/2005, FFC#21/2013, FFC#20/2016, and FFC#24/2019.



## Pubblicazioni



### · Lumacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis: Effects on Glucose Metabolism and Insulin Secretion

*Journal of Endocrinological Investigation*, 2021

Journal of Endocrinological Investigation (2021) 44:2213–2218  
<https://doi.org/10.1007/s40618-021-01525-4>

ORIGINAL ARTICLE



### Lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis: effects on glucose metabolism and insulin secretion

C. Colombo<sup>1,2</sup> · A. Foppiani<sup>3</sup> · A. Bisogno<sup>1</sup> · S. Gambazza<sup>1,4</sup> · V. Daccò<sup>1</sup> · E. Nazzari<sup>1</sup> · A. Leone<sup>3</sup> · A. Giana<sup>2</sup> · A. Mari<sup>5</sup> · A. Battezzati<sup>3</sup>

Received: 3 December 2020 / Accepted: 30 January 2021 / Published online: 13 February 2021  
© The Author(s) 2021

**Author contributions** CC: conceptualization, writing (original draft), supervision; AF: formal analyses; ABi: project administration; SG: methodology, formal analyses; VD: investigation; EN: investigation; AL: methodology; AG: investigation; AM: methodology, formal analysis; writing (review and editing); ABa: conceptualization, writing (review and editing), supervision.

**Funding** Open access funding provided by Università degli Studi di Milano. This work was supported by grants from the Italian Cystic Fibrosis Research Foundation **FFC** 16/2005, **FFC** 21/2013 and **FFC**20/2016.

## Convegni



- **Puberty seems associated with increased insulin secretion in cystic fibrosis patients**

72nd SIF National Congress, The Italian Society of Physiology, 2022



## Rendiconto economico



### AREA 5

### Ricerca clinica ed epidemiologica

#### Progetto FFC #24/2019

### Alterazioni precoci della tolleranza al glucosio in fibrosi cistica: effetti dei modulatori di CFTR



**Responsabile:**

**Alberto Battezzati**

(Centro Internazionale per lo Studio della Composizione Corporea, DeFENS,  
Università di Milano)



**Periodo:**

2019-2023



**Grant assegnato:**

€ 120.000



**Usato per:**

- Borse di studio € 13.960
- Consulenze scientifiche € 3.774
- Pubblicazioni scientifiche € 2.038

€ 19.772



**Saldo (usato per altri progetti):**

€ 100.228