



Fondazione per la Ricerca
sulla Fibrosi Cistica - ETS
fibrosicisticaricerca.it

AREA 5

Ricerca clinica ed epidemiologica



Progetto FFC#14/2024

Conseguenze a lungo termine della carenza di secrezione di insulina ed effetti dei modulatori di CFTR



Chi ha condotto la ricerca:

Responsabile: **Alberto Battezzati**
(Dipartimento di Scienze per gli Alimenti,
la Nutrizione e l'Ambiente, Università degli
Studi di Milano)



Partner: **Federico Alghisi** (Centro FC,
Ospedale Bambino Gesù, Roma);
Stefano Costa (U.O.S.D.
Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi
Cistica, AOU Messina)



Ricercatori coinvolti: 10



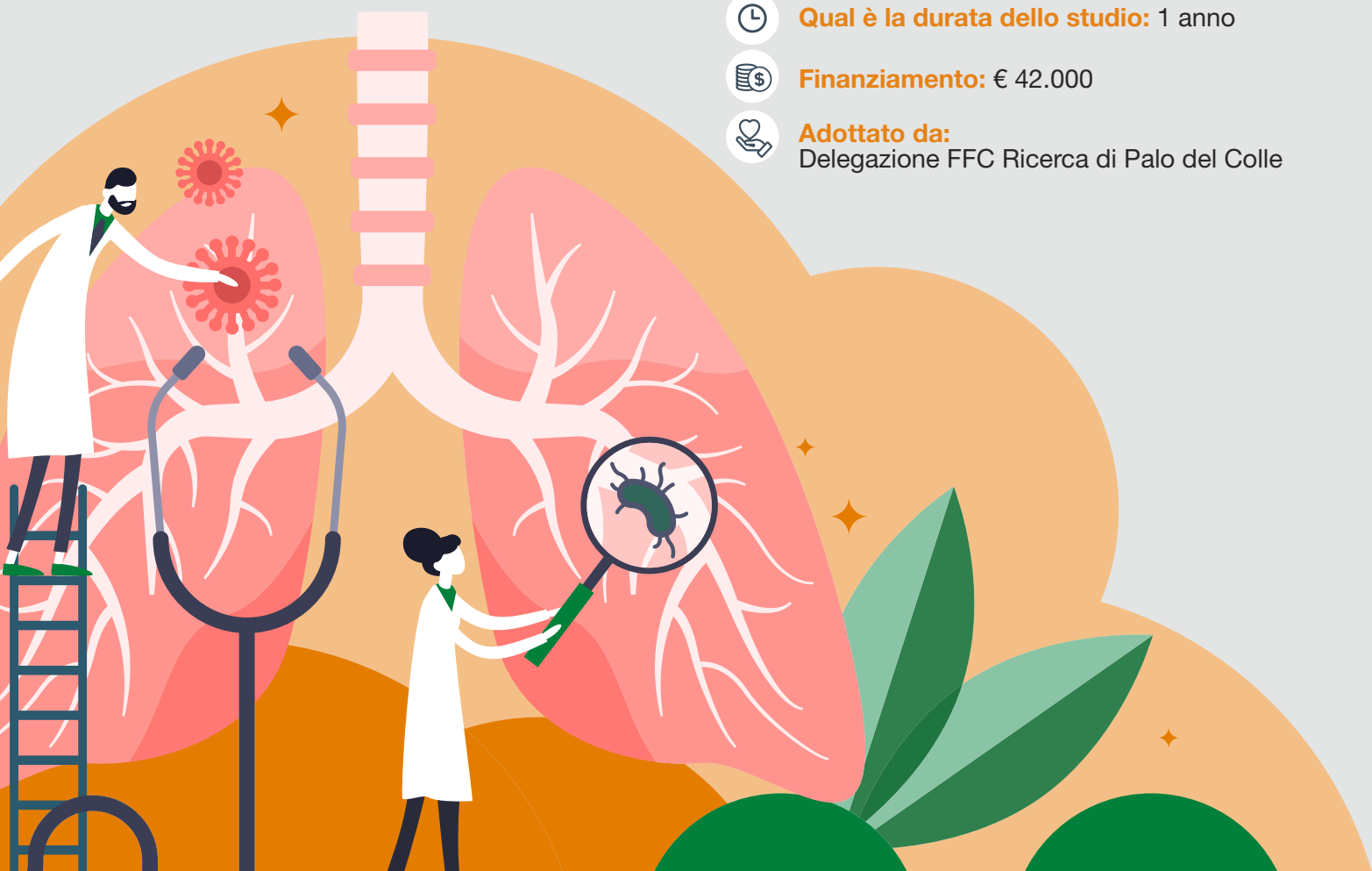
Qual è la durata dello studio: 1 anno



Finanziamento: € 42.000



Adottato da:
Delegazione FFC Ricerca di Palo del Colle





Perché è importante

I modulatori di CFTR migliorano la funzione polmonare nelle persone con fibrosi cistica (FC), ma le complicanze extrapolmonari come il diabete correlato alla FC (CFRD) persistono e hanno un impatto clinico negativo.

L'obiettivo di questo studio, proseguimento dei precedenti [FFC#21/2013](#), [FFC#20/2016](#) e [FFC#24/2019](#), è capire se difetti preesistenti della secrezione insulinica siano predittivi dello sviluppo futuro di diabete e di un peggior decorso clinico. Inoltre, si vuole determinare se i modulatori di CFTR possano attenuare tali effetti. Infine, si propone di identificare parametri clinici in grado di predire il rischio di sviluppo a lungo termine di diabete anche in chi è in trattamento con i modulatori.



Che cosa hanno usato i ricercatori

Sono stati raccolti i dati di più di 300 test da carico orale di glucosio (OGTT), usati per la valutazione della glicemia a digiuno e dopo assunzione di glucosio, eseguiti nei Centri FC di Milano, Roma e Messina tra il 2013 e il 2023. I test sono stati adattati per misurare la capacità di secrezione insulinica e della resistenza insulinica.



Che cosa hanno fatto i ricercatori

I dati raccolti tra il 2013 e il 2023 sono stati confrontati con il decorso clinico successivo: sono state eseguite analisi statistiche per determinare se le persone con FC che, in passato, presentavano una buona capacità di secrezione insulinica fossero rimaste libere da diabete negli anni successivi, anche in presenza di altri fattori clinici predisponenti. Si è inoltre valutato se l'introduzione della terapia con modulatori di CFTR avesse ridotto il rischio di sviluppare il diabete. Infine, sono stati ricercati parametri clinici semplici e facilmente ottenibili per predire la futura insorgenza di diabete.



Che cosa hanno ottenuto

È risultato che una risposta insulinica più lenta e ridotta al carico orale di glucosio è associata a una maggiore probabilità di sviluppare CFRD a lungo termine, anche in soggetti che, sulla base della normale risposta glicemica, verrebbero inizialmente classificati come a basso rischio. Si è inoltre osservato che la terapia con modulatori attenua il rischio di sviluppare diabete. Infine, la misura di un particolare frammento proteico co-secreto con l'insulina, chiamato C-Peptide, a 30 minuti dal carico di glucosio è risultata un parametro semplice e precoce capace di predire il rischio di CFRD.



Che cosa succederà ora

Il prossimo passo è completare l'analisi dell'effetto dei deficit di secrezione insulinica sugli altri esiti clinici oltre allo sviluppo di diabete. Sarà inoltre necessario validare l'utilità clinica del C-Peptide a 30 minuti dal carico glicemico per predire il rischio di CFRD in una coorte europea e in una statunitense.

Per saperne di più



Obiettivi

Studio retrospettivo osservazionale della coorte 2013-2023 sull'impatto delle carenze di insulina per la salute futura delle persone con fibrosi cistica e il contributo dei modulatori

Il pancreas endocrino è coinvolto precocemente in fibrosi cistica (FC), con molteplici conseguenze negative causate dalla carente secrezione di insulina, ormone importante per tenere sotto controllo il livello di zuccheri nel sangue. Le cause di questo deficit non sono state ancora ben comprese e l'efficacia delle nuove terapie modulatorie non è ancora stata stabilita.

Grazie a precedenti progetti ([FFC#21/2013](#), [FFC#20/2016](#) e [FFC#24/2019](#)) sono stati caratterizzati i difetti della secrezione di insulina e la tolleranza al glucosio in 600 persone con FC, per lo più prima dell'avvento dei modulatori, con l'intenzione di seguirli in modo prospettico. Ora si vogliono valutare le conseguenze a lungo termine delle carenze di secrezione insulinica (tra cui diabete, peggiore funzionalità respiratoria, stato nutrizionale, rischio cardiovascolare), si studierà se tali carenze predicono in modo indipendente i risultati futuri e se le nuove terapie modulatorie possono risolverli.

I risultati di questo studio retrospettivo osservazionale della coorte 2013-2023 potrebbero confermare che le carenze di secrezione insulinica sono importanti per la salute futura nelle persone con fibrosi cistica, ma che le terapie modulatorie (somministrate fino a ora dopo l'insorgenza delle carenze insuliniche) non le possono guarire completamente.

Sarà perciò importante valutare gli effetti dei modulatori in età il più possibile precoce e aumentare l'attenzione e le cure per la salute metabolica dei pazienti più adulti.



Risultati

La secrezione insulinica precoce predice il rischio di CFRD anche in soggetti che assumono i modulatori di CFTR

I modulatori di CFTR migliorano la funzione polmonare nelle persone con fibrosi cistica (FC), ma le complicanze extrapolmonari come il diabete correlato alla FC (CFRD) persistono e hanno un impatto clinico negativo.

L'obiettivo di questo studio, proseguimento dei precedenti [FFC#21/2013](#), [FFC#20/2016](#) e [FFC#24/2019](#), è capire se difetti preesistenti della secrezione insulinica siano predittivi dello sviluppo futuro di diabete e di un peggior decorso clinico. Inoltre, si vuole determinare se i modulatori di CFTR possano attenuare tali effetti. Infine, si propone di identificare parametri clinici in grado di predire il rischio di sviluppo a lungo termine di diabete anche in chi è in trattamento con i modulatori.

I ricercatori hanno raccolto i dati di più di 300 test da carico orale di glucosio (OGTT), usati per la valutazione della glicemia a digiuno e dopo assunzione di glucosio, eseguiti nei Centri FC di Milano, Roma e Messina tra il 2013 e il 2023. I test sono stati adattati per misurare la capacità di secrezione insulinica e della resistenza insulinica.

I dati sono stati confrontati con il decorso clinico successivo: sono state eseguite analisi statistiche per determinare se le persone con FC che, in passato, presentavano una buona capacità di secrezione insulinica fossero rimaste libere da diabete negli anni successivi, anche in presenza di altri fattori clinici predisponenti.

È risultato che una risposta insulinica più lenta e ridotta al carico orale di glucosio è associata a una maggiore probabilità di sviluppare CFRD a lungo termine, anche in soggetti che, sulla base della normale risposta glicemica, verrebbero inizialmente classificati come a basso rischio.

I ricercatori hanno poi osservato che l'introduzione della terapia con modulatori di CFTR attenua il rischio di sviluppare diabete.

Infine, hanno ricercato parametri clinici semplici e facilmente ottenibili per predire la futura insorgenza di diabete. La misura di un particolare frammento proteico co-secreto con l'insulina, chiamato C-Peptide, a 30 minuti dal carico di glucosio è risultata un parametro semplice e precoce capace di predire il rischio di CFRD.

Il prossimo passo è completare l'analisi dell'effetto dei deficit di secrezione insulinica sugli altri esiti clinici oltre allo sviluppo di diabete. Sarà inoltre necessario validare l'utilità clinica del C-Peptide a 30 minuti dal carico glicemico per predire il rischio di CFRD in una coorte europea e in una statunitense.


Publicazioni




- **Mutations with residual CFTR function are associated with better glucose tolerance and insulin secretion in people with Cystic fibrosis**
Journal of Cystic Fibrosis, 2026

Journal of Cystic Fibrosis 25 (2026) 319–327


Contents lists available at [ScienceDirect](#)





 **Journal of Cystic Fibrosis**
journal homepage: www.elsevier.com/locate/jcf



Original Article

Mutations with residual CFTR function are associated with better glucose tolerance and insulin secretion in people with Cystic fibrosis



Fabiana Ciciriello^{a,1} , Andrea Foppiani^{b,c,1}, Federica Sileo^{b,c} , Federico Alghisi^a ,
Maria Chiara Russo^d, Laura Elisabetta Claut^d, Arianna Bisogno^d, Stefano Costa^e,
Maria Cristina Lucanto^f, Vincenzina Lucidi^g, Carla Colombo^{d,h}, Alberto Battezzati^{i,b,c,*} 

^a Pneumology and cystic fibrosis unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Piazza di Sant'Onofrio, 4, 00165 Rome, Italy
^b IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Clinical Nutrition Unit, Department of Endocrine and Metabolic Medicine, 20100, Milan, Italy
^c International Center for the Assessment of Nutritional Status and the Development of Dietary Intervention Strategies (ICANS-DIS), Department of Food, Environmental and Nutritional Sciences (DiFENS), University of Milan, 20133, Milan, Italy
^d Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Cystic Fibrosis Center, Via Commenda 9, 20122 Milan, Italy
^e UOSD Gastroenterologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina, Italy
^f Centro regionale fibrosi cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino, Via C. Valeria 98125, Messina, Italy
^g Cystic fibrosis unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Piazza di Sant'Onofrio, 4, 00165 Rome, Italy
^h University of Milan, Via Festa del Perdono 7, 20122 Milan, Italy

Acknowledgements

This research was supported by Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (FFC) FFC#14/2024, FFC#24/2019, FFC#20/2016, FFC#21/2013.

Atti di convegni



- **Early metabolic predictors of cystic fibrosis-related diabetes: the predictive value of beta-cell glucose sensitivity and 30-minute C-peptide**
European Cystic Fibrosis Conference, ECFS, Lisbon, Portugal, 3-6 June 2026
- **Reactive hypoglycemia in cystic fibrosis**
(Poster) European Cystic Fibrosis Conference, Milan, Italy, 4-7 June 2025
- **Reactive hypoglycemia in cystic fibrosis**
European Cystic Fibrosis Conference, Milan, Italy, 4-7 June 2025

Rendiconto economico



AREA 5

Ricerca clinica ed epidemiologica

Progetto FFC#14/2024

Conseguenze a lungo termine della carenza di secrezione di insulina ed effetti dei modulatori di CFTR



Responsabile:

Alberto Battezzati

(Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, Università degli Studi di Milano)



Periodo:

02/09/2024 - 27/02/2026



Grant assegnato:

€ 42.000,00

Il grant assegnato ai ricercatori è comprensivo della quota del 5% per la gestione amministrativa di FFC Ricerca.



Usato per:

- | | |
|--|-------------|
| - Spese viaggio/convegni | € 1.591,41 |
| - Borse di studio | € 19.500,00 |
| - Consulenze scientifiche | € 8.900,00 |
| - Gestione amministrativa FFC Ricerca (5%) | € 2.000,00 |



Saldo (usato per altri progetti):

€ 10.008,59