

Dysfunkční CFTR protein má za následek dehydrataci a acidifikaci sekretů přirozeně pokrývajících slizniční povrchy a jejich zhoršenou clearance. U většiny pacientů se choroba manifestuje pod obrazem chronického sinobronchiálního onemocnění, pankreatické insuficience a jejich důsledků a zvýšené koncentrace chloridů v potu (1).

Označení cystická fibróza použila poprvé Dorothy H. Andersen v roce 1938, když ve své práci popsala 49 případů dětí s fibrózou pankreatu. Nicméně již dva roky před tím Švýcar Fanconi publikoval dvě pitevní kauzistiky dětí, u kterých byly přítomny zároveň cystická fibróza pankreatu a bronchiektázie. Jednalo se však jen o dva případy, a navíc článek vyšel pouze německy, a tudíž zapadl (2). Díky tomu je prvenství v popisu choroby připisováno Andersenové.

V současnosti je popsáno přes 2 tisíce různých mutací, které vedou k různému klinickému obrazu CF. Nejčastější mutací je tzv. delta F508, která byla popsána v roce 1989 (3). Jedná se o delecii 3 párů bazí, v jejímž důsledku vypadne v utvářeném proteinu jedna jediná bílkovina, a to fenylalanin na pozici 508 (4).

Incidence choroby se celosvětově pohybuje mezi 1/2 000–6 000. V České republice je incidence CF 1/4 500 a výskyt bezpříznakových nosičů jedné mutace v naší populaci se uvádí 1 : 27 (5). Naprostou většinu z celosvětového počtu téměř 90 tisíc nemocných tvoří běloši, jejichž předci pochází z oblasti severní Evropy. V současné době díky pokroku v léčbě (viz dále) pozorujeme nárůst prevalence CF a ve světě začíná převažovat počet dospělých pacientů nad těmi, co jsou ještě v dětském věku (4).

V České republice je screening CF součástí novorozeneckého screeningu (6). Novorozenecký screening CF umožňuje včasné zahájení léčebných opatření a předchází pozdnímu stanovení diagnózy, kdy již dochází k závažným změnám. To má samozřejmě zásadní dopad na prognózu pacienta. Podle Českého registru cystické fibrózy žije nyní v ČR 705 pacientů s touto diagnózou, z toho je 374 dospělých osob (199 žen a 175 mužů). Podle poslední zveřejněné přehledové zprávy registru, která uvádí data ke konci roku 2021, bylo 59 pacientů ve věku ≥ 35 let (7). Zahraniční recentní data ukazují, že se neuvěřitelně prodloužil medián dožití pacientů z 36,3 roku (v roce 2006) na 53,1 let v roce 2021 (4). V ČR je péče o CF pacienty soustředěna do 5 center, největší CF centrum je ve FN Motol. Čeští pacienti s CF mají k dispozici veškerou nejmodernější léčbu.

V současnosti léčba plicních projevů spočívá v aplikaci mukolytik, léků s protizánětlivým účinkem a antibiotik. Zásadní je i vysokokalorická výživa, vysoké dávky pankreatické substituce a samozřejmě speciální dechová rehabilitace. Edukace pacientů je náročná, pacienti se musí naučit správně inhalovat léky, dodržovat hygienická opatření apod. Průlomové bylo zavedení do terapie tzv. modulátorů CFTR proteinu, které jsou účinné, pokud má pacient přítomnou alespoň 1 delta F508 mutaci. Tyto léky usnadňují produkci a/nebo funkci CFTR proteinu (8).

Výrazné prodloužení očekávané doby dožití ale přináší také nové problémy a výzvy. Jedním takovým problémem je CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes), kterému je primárně věnován tento článek.

Výskyt a význam CFRD

Výskyt CFRD narůstá s věkem. U mladších dětí postihuje jen asi 2 % pacientů, v adolescenci se už jedná až o 19 % nemocných a u dospělých

pacientů je jeho výskyt uváděn téměř v 50 %. Větší riziko vzniku CFRD mají ženy (1).

Z hlediska dalšího osudu pacienta se jedná o velmi důležitý prognostický faktor. Progresivní zhoršování plicních funkcí i stavu nutriční předchází rozvoji CFRD. Ten ovšem, pokud není adekvátně léčen, vede k dalšímu zhoršování plicních funkcí, většímu výskytu závažných plicních exacerbací a ve finále samozřejmě ke zvýšené mortalitě (9).

Z hlediska provozu ambulance pečující o CFRD pacienty je potřeba zdůraznit, že je třeba respektovat epidemiologická pravidla daná rozdílnou bakteriální kolonizací pacientů a nastavená v CF centru (1).

Patogeneze CFRD a dynamika rozvoje diabetické poruchy

CFRD má unikátní a komplexní patogenezi. Základem je destrukce exokrinní tkáně pankreatu daná základní chorobou spojená s rozsáhlou fibrotizací pankreatu a infiltrací tukovou tkání. Odhaduje se, že kvůli tomu dochází ke ztrátě asi poloviny Langerhansových ostrůvků. Podmínky pro přežití ostrůvků jsou špatné, například jsou vystaveny zhoršenému cévnímu zásobení. Stupeň fibrózy pankreatu ale překvapivě nekoreluje s výskytem CFRD ani s tíží glukózové poruchy. V patogenezi CFRD se tedy uplatňují i další faktory než jen čistě mechanisticky pojímané poškození pankreatu (1).

V pankreatu je *CFTR* gen primárně exprimován v epiteliálních buňkách malých ductů. Ohledně jeho exprese v buňkách Langerhansových ostrůvků byly dosud publikovány rozporuplné výsledky (10). Na jedné straně najdeme údaje o tom, že CFTR protein produkuje méně než 1 % β -buněk. Existuje ale i práce, která uvádí, že alespoň malá množství CFTR proteinu lze nalézt až u 30 % β -buněk a že to je významné z hlediska sekrece inzulínu (11). Pokud tomu tak je, tak budou mít CFTR modulátory pozitivní dopad i na rozvoj diabetu. Zatím ale není v tomto bodě jasno.

Co ale nepochybnitelně přispívá k proměnlivé inzulinové senzitivitě u CF pacientů, jsou opakující se exacerbace zánětu v plicích a dýchacích cestách. Zánětlivé cytokiny přímo v Langerhansových ostrůvkách dále zhoršují funkci a přežití β -buněk, které jsou na ně velmi citlivé. Navíc se zdá, že přítomnost CFTR mutací je spojena přímo s a priori větší citlivostí β -buněk k oxidačnímu stresu (12). Nelze ani vyloučit alespoň u některých jedinců podíl autoimunitní reakce proti β -buňkám (13).

Pokud se v rodině pacienta s CF vyskytuje diabetes mellitus 2. typu, má pacient vyšší riziko rozvoje CFRD, i když jsou tyto dvě nemoci zcela odlišné. Jedná se prostě o další přídatný negativní faktor (14).

Podobně jako u pacientů s DM2 nalézáme v ostrůvkách CFRD pacientů amyloidová depozita, i když je otázka, zda mají funkční roli nebo jsou prostě jen známkou buněčného stresu. Snahu o regeneraci β -buněk dokládá v histopatologických nálezech CFRD pacientů přítomnost nezralých buněk, které jsou chromogranin-A pozitivní, ale nejsou schopny hormonální produkce. Podobnou situaci lze nalézt také u DM2 pacientů nebo u pacientů s chronickou pankreatitidou (15).

Existují i práce dokládající u CFRD pacientů poruchu na úrovni inkretinové osy, což by i vysvětlovalo velkou glykemickou variabilitu, která je pro CFRD typická (16). Dále je u CFRD pacientů popisována porucha sekrece glukagonu (17).