

## ISPAD क्लिनिकल प्रैक्टिस सर्वसम्मति दिशानिर्देश 2022

# बच्चों और किशोरों में सिस्टिक फाइब्रोसिस से संबंधित डायबिटीज़ का प्रबंधन

Ode KL<sup>1</sup> | Ballman M<sup>2</sup> | Battezzati A<sup>3</sup> | Brennan A<sup>4</sup> | Chan CL<sup>5</sup> |  
Hameed S<sup>6</sup> | Ismail H<sup>7</sup> | Kelly A<sup>8,9</sup> | Moran AM<sup>10</sup> |  
Rabasa-Lhoret, R<sup>11</sup> | Saxby NA<sup>12</sup> | Craig ME<sup>13,14</sup>

<sup>1</sup>University of Iowa Stead Family Children's Hospital, University of Iowa, Iowa City, Iowa, USA

<sup>2</sup>University Medicine Rostock, Rostock, Mecklenburg-Vorpommern, Germany

<sup>3</sup>International Center for the Assessment of Nutritional Status, DeFENS, University of Milan, Milan Italy

<sup>4</sup>Manchester Adult Cystic Fibrosis Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK

<sup>5</sup>University of Colorado Anschutz Medical Campus, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA

<sup>6</sup>Sydney Children's Hospital, Randwick and Royal North Shore Hospital, St. Leonards, New South Wales, Australia; University of New South Wales and University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>7</sup>Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

<sup>8</sup>Department of Pediatrics, The University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

<sup>9</sup>Division of Endocrinology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

<sup>10</sup>Pediatrics, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

<sup>11</sup>Montreal Clinical Research Institute, Montreal, Qc, Canada

<sup>12</sup>Women's and Children's Services, Royal Hobart Hospital, Hobart, Tasmania, Australia

<sup>13</sup>The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia

<sup>14</sup>School of Women's and Children's Health, University of NSW, Sydney, New South Wales, Australia

**तद्विषयक लेखक:** Katie Larson Ode, MD, Professor, Pediatric Endocrinology & Diabetes, University of Iowa Stead Family Children's Hospital, 200 Hawkins Dr, BT 2022, Iowa City, Iowa 52242 USA, Katie-larsonode@uiowa.edu

**कीवर्ड्स:** सिस्टिक फाइब्रोसिस-संबंधित डायबिटीज़, बच्चे, किशोर, HEMT थेरेपी, CFTR मॉड्यूलैटर,

## 1. क्या नया या अलग है?

- सिस्टिक फाइब्रोसिस (CF) से ग्रसित कुछ लोगों के लिए, एक नया और ज़िंदगी में बदलाव लाने वाला युग शुरू हो गया है; हालांकि, अन्य लोगों के लिए मौजूदा असमानताओं में सिर्फ़ बढ़त हुई है। काफी ज्यादा असरदार CF ट्रांसमेम्ब्रेन कंडक्टेंस रेगुलेटर (CFTR) मॉड्यूलैटर थेरेपी (HEMT) (एलेक्सैफेप्टर/तेज़ाफेप्टर/इवाकैफेप्टर संयोजन चिकित्सा या इवाकैफेप्टर अकेले विशिष्ट CFTR म्यूटेशन में), छोटे यौगिक अणुओं के आ जाने से CF (PwCF) वाले व्यक्तियों ज़िंदगी में काफी गहराई से बदलाव आया है जो सीधे CFTR चैनल के मूल दोष को ठीक करते हैं और चैनल फ़ंक्शन को रीस्टोर करते हैं।
- 2018 ISPAD दिशानिर्देशों के बाद से एडवांस इंसुलिन पंप और लगातार ग्लूकोज मॉनिटरिंग (CGM) के साथ ही साथ डायबिटीज़ के प्रबंधन के लिए उभरती हुई टेक्नोलॉजी में उल्लेखनीय सुधार हुआ है और सिस्टिक फाइब्रोसिस से संबंधित डायबिटीज़ (CFRD) वाले लोगों की देखभाल में सुधार आया।
- दशानिर्देशों को CFRD के लिए इंसुलिन पंप और CGM थेरेपी के बारे में

उचित सुझाव देने और CFRD पर HEMT थेरेपी के प्रभाव के बारे में ज्ञात जानकारी को संबोधित करने के लिए अपडेट किया गया है।

- स्क्रीनिंग और थेरेपी सेक्शन में बदलाव किया गया है और उन्हें विस्तारित किया गया है और हाइपोग्लाइसीमिया और स्वास्थ्य संबंधी ज़िंदगी की गुणवत्ता (HRQoL) पर सेक्शन शामिल किए गए हैं।

दुर्भाग्य से, ज़िंदगी में बदलाव लाने वाली और आमूल परिवर्तन करने वाली दवाएं और प्रौद्योगिकियां, कई लोगों की जान के साथ ही साथ PwCF को पहले से ही प्रभावित करने वाली असमानताओं को प्रभावशाली तरीके से खराब कर रही हैं। HEMT (जिसकी लागत लगभग 200,000 अमेरिकी डॉलर प्रति वर्ष है) और एडवांस इंसुलिन पंप और CFRD तकनीक दोनों की वजह से आगे चलकर असमानताएं PwCF और CFRD की देखभाल की निर्धारक विशेषता बन जाएगी। गैर-उत्तरी यूरोपीय मूल के लोगों में उन समूहों से संबंधित होने ज्यादा संभावना होती है जो HEMT थेरेपी पर प्रतिक्रिया नहीं करते और आय के समान होने पर भी उनके एडवांस डायबिटीज़ टेक्नोलॉजी तक पहुंच पाने की संभावना कम होती है, जिससे और खराब दोहरी असमानता उत्पन्न होती है।

## 2. अधिशासी सारांश और अनुशंसाएं

### 2.1 पृष्ठभूमि/पैथोफिजियोलॉजी

- CFRD, CF में सबसे आम गैर-फुफ्फुसीय कॉमोर्बिडिटी है और मृत्यु दर को बढ़ाती है। **B**
- CFRD का पैथोफिजियोलॉजी विशिष्ट और पेचीदा होता है लेकिन मुख्यतया इंसुलिन की कमी से प्रेरित होता है और टाइप 1 डायबिटीज़ (T1D) और टाइप 2 डायबिटीज़ (T2D) से अलग होता है। **A**
- CF में इंसुलिन की कमी की वजह मल्टीफैक्टोरियल और आधे अधूरे तौर पर समझा गया है, लेकिन एक्सोक्राइन अग्न्याशय क्षति और शिथिलता, सूजन, आनुवंशिक संवेदनशीलता और पोषण संबंधी स्थिति सभी बीटा सेल डिसफ़ंक्शन में भूमिका अदा करते हैं। **B**
- CFRD अक्सर क्लिनिकली शांत रहता है और डायबिटीज़ का निदान होने से पहले क्लिनिकल डिक्लाइन हो सकता है। **C**
- CF वाले कुछ व्यक्तियों में पूरी तरह से सामान्य ग्लूकोज टॉलरेंस (NGT) होती है और यहां तक कि जब फास्टिंग और 2-घंटे के रक्त ग्लूकोज के स्तर (BGL) ग्लूकोज टॉलरेंस टेस्ट (OGTT) में सामान्य होते हैं, तो अक्सर CGM द्वारा परिवर्तनीय आंतराधिक पोस्टप्रेडिअल हाइपरग्लेसीमिया को डिटेक्ट किया जा सकता है। **B**
- आम तौर पर शुरुआती CFRD बिना लक्षण वाला होता है और सामान्य फास्टिंग BGL की विशेषता रखता है। आधारभूत स्वास्थ्य और चिकित्सा उपचार के आधार पर BGL समय के साथ अलग-अलग हो सकते हैं, लेकिन सामान्यतः उम्र के साथ-साथ बदतर हो जाते हैं। **B**
- HEMT रूढ़ CFRD को तुरंत ठीक नहीं करता; हालांकि, लंबे समय तक चले आ रहे असर को निर्धारित करने के लिए अभी और डेटा की ज़रूरत है। **C**

### 2.2 हाइपोग्लाइसीमिया

- CF में हाइपोग्लाइसीमिया सामान्य है और CFRD या इंसुलिन थेरेपी के अभाव में भी हो सकता है। **B**
- पोस्ट OGTT हाइपोग्लाइसीमिया सामान्य है। **B**
- PwCF में हाइपोग्लाइसीमिया की जांच करने का सुझाव दिया जाता है और OGTT के अंत में खाने का सुझाव दिया जाता है। **E**

### 2.3 निदान

- CFRD का निदान स्थिर बुनियादी स्वास्थ्य E की अवधि के दौरान अमेरिकन डायबिटीज़ एसोसिएशन (ADA) मानदंडों को इस्तेमाल करके किया जाता है
  - OGTT  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) पर 2-घंटे का BGL
  - फास्टिंग BGL  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL)
    - फास्टिंग BGL  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL) CF में डायबिटीज़ को रूल आउट नहीं करती
  - HbA1C  $\geq 48$  mmol/mol (6.5%)
    - HbA1C  $< 48$  mmol/mol (6.5%) CF में डायबिटीज़ रूल आउट नहीं करती
  - रैंडम BGL  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) डायबिटीज़ के क्लासिक लक्षणों सहित
- पहली बार CF से पीड़ित व्यक्ति जो CFRD के मानदंड को पूरा करता है, उसमें CFRD की शुरुआत को पहली बार के तौर पर परिभाषित किया गया है, भले ही बाद में ग्लूकोज टॉलरेंस में सुधार हुआ हो। **E**
- यदि फास्टिंग BG  $\geq 7$  mmol/L (126 mg/dL) या भोजन के 2 घंटे बाद BG  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) 48 घंटे से अधिक समय तक बना रहता है, गहन बीमारी (अंतःशिरा एंटीबायोटिक्स/प्रणालीगत ग्लूकोकोर्टिकोइड थेरेपी) में डायबिटीज़ का निदान किया जा सकता है। **E**

- रात भर के एंटरल फीडिंग पर एक व्यक्ति में डायबिटीज़ का निदान किया जा सकता है जब दो अलग-अलग दिनों में मिड या पोस्ट-फीडिंग BG रीडिंग  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) हो। **E**

### 2.4 स्क्रीनिंग

- इसकी कम संवेदनशीलता की वजह से HbA1C CFRD के लिए अनुशंसित स्क्रीनिंग टेस्ट नहीं है। **C**
- CFRD के लिए स्क्रीनिंग 2-घंटे 75 g (1.75 g/kg) OGTT का उपयोग करके करनी चाहिए। **B**
- सालाना OGTT की शुरुआत कम से कम 10 वर्ष की उम्र से होनी चाहिए। **B**
- फास्टिंग के समय BGL को कम से कम और OGTT पर 2 घंटे तक मापना चाहिए। **B**
- OGTT पर 1-घंटे की BGL माप का उपयोग करने पर विचार किया जाना चाहिए, लेकिन इस समय इस्तेमाल के सुझाव के साक्ष्य अपर्याप्त हैं। **C**
- वे PwCF जो योग्य अग्न्याशय वाले हैं, उन लोगों की तुलना में CFRD का कम जोखिम रखते हैं जो अयोग्य अग्न्याशय वाले हैं, लेकिन फिर भी सामान्य आबादी से ज्यादा हैं; यदि अगर प्रबंधन टीम की ओर से उचित समझा जाए तो NGT वाले लोग हर 3-5 साल में OGTT स्क्रीनिंग करा सकते हैं। **B**
- इस समय स्क्रीनिंग के अन्य रूपों का सुझाव देने के साक्ष्य अपर्याप्त हैं। **E**
- कम संवेदनशीलता की वजह से CFRD के लिए स्क्रीनिंग के लिए फास्टिंग BGL का सुझाव नहीं दिया जाता। **B**
- 0, 1, और 2 घंटे BG उपायों के साथ 2-घंटे 75 ग्राम OGTT का उपयोग करके गैर ज्ञात CFRD वाली गर्भवती महिलाओं में 12 से 16 सप्ताह और 24 से 28 सप्ताह के गर्भकाल में गर्भकालीन डायबिटीज़ के लिए जांच का सुझाव दिया जाता है। **E**
- 2 घंटे 75 ग्राम फास्टिंग OGTT का उपयोग करते हुए CFRD के लिए गर्भावस्था के बाद की जांच गर्भावस्था के अंत के 6 से 12 सप्ताह बाद उन महिलाओं को करने की सलाह दी जाती है जिनमें गर्भावस्था के दौरान पहली बार डायबिटीज़ का पता चलता है।
- PwCF, जिन्हें पल्मोनरी एक्ससेर्बेशन है, जिन्हें IV एंटीबायोटिक्स या ग्लूकोकार्टिकोइड्स की आवश्यकता होती है, उन्हें फास्टिंग और 48 घंटे के लिए 2-घंटे के पोस्टप्रेडिअल BGL सहित जांच की जानी चाहिए। **E**
- एंटरल फीडिंग पर PwCF हेतु यह सलाह दी जाती है कि एंटरल फीडिंग के शुरुआती समय में मध्य और तत्काल पोस्ट-फीडिंग BGL स्तरों सहित स्क्रीन की जाए। रक्त ग्लूकोज (SMBG) या CGM का खुद निरीक्षण करके पता लगाए गए एडवांस CGM को प्रमाणित लेबोरेटरी में पुष्टि किए जाने की ज़रूरत होती है। **E**
- गैर-डायबिटीज़ वाले PwCF, जिनका अंग प्रत्यारोपण हो रहा है, अगर उन्होंने पिछले 6 महीनों में CFRD स्क्रीनिंग नहीं कराई है तो उनकी जांच 2-घंटे 75 ग्राम फास्टिंग OGTT के साथ ऑपरेशन से पहले की जानी चाहिए। BGL की पेरिऑपरेटिव अवधि में और अस्पताल से छुट्टी मिलने तक बारीकी से निरीक्षण किया जाना चाहिए। **E**
- नीचे दिए गए परिदृश्यों में आइलेट ऑटो-एंटीबॉडीज के लिए स्क्रीन: CFRD निदान  $< 10$  वर्ष की आयु, डायबिटीज़ कीटोएसिडोसिस (DKA) में उपस्थित, ऑटोइम्यूनैटी का तत्काल पारिवारिक इतिहास या दूसरी ऑटोइम्यून बीमारी का निजी इतिहास। **E**
- इस समय OGTT को बदलने के लिए CGM या स्क्रीनिंग के अन्य रूपों इस्तेमाल का सुझाव देने के साक्ष्य अपर्याप्त हैं, लेकिन अतिरिक्त शोध की ज़रूरत है। **C**
- OGTT के पूरी तरह से इस्तेमाल में रुकावट हैं और CFRD स्क्रीनिंग में सुधार के लिए अतिरिक्त शोध की ज़रूरत है। **B**
- इस समय काफी ज्यादा असरदार CFRD मॉड्यूलेटर थेरेपी के इस्तेमाल के आधार पर CFRD स्क्रीनिंग को बदलने के लिए साक्ष्य अपर्याप्त हैं। **E**

## 2.5 गर्भावस्था

- गर्भकाल में होने वाली डायबिटीज़ (GDM) का निदान इंटरनेशनल एसोसिएशन ऑफ डायबिटीज़ एंड प्रेग्रेसी स्टडी ग्रुप के सुझावों के आधार पर किया जाना चाहिए। 2022 में नए दिशानिर्देशों का अनुमान लगाया गया है और अद्यतन दिशानिर्देश जारी होने तक इन सिफारिशों को प्लेसहोल्डर माना जाना चाहिए। यदि निम्न में से कोई एक मौजूद होता हो तो निदान 75 ग्राम OGTT के साथ 0, 1, और 2 घंटे के ग्लूकोज स्तर पर आधारित होता है: **E**
  - फास्टिंग BGL  $\geq 5.1$  mmol/L (92 mg/dL)
  - BGL1  $\geq 10.0$  mmol/L (180 mg/dL)
  - BGL2  $\geq 8.5$  mmol/L (153 mg/dL)
- CF वाली महिलाएं जिन्हें GDM है, लेकिन पहले से मौजूद CFRD का कोई इतिहास नहीं है, उन्हें CFRD से ग्रस्त नहीं माना जाता, लेकिन गर्भावस्था के अंत के 6-12 सप्ताह बाद CFRD की जांच की जानी चाहिए। **E**

## 2.6 उपचार

- PwCF और CFRD (PwCFRD) वालों को आदर्शता डायबिटीज़ और CF में विशेषज्ञता वाली स्पेशलिस्ट मल्टी डिस्प्लेनरी टीम द्वारा तीसरे महीने में एक बार देखा जाना चाहिए। **E**
- PwCFRD को राष्ट्रीय मानकों को पूरा करने वाले डायबिटीज़ शिक्षा कार्यक्रमों से चल रही डायबिटीज़ स्व-प्रबंधन शिक्षा लेनी चाहिए। **E**
- PwCFRD का इलाज इंसुलिन थेरेपी से किया जाना चाहिए। **B**
- CFRD से ग्रसित व्यक्तियों की इंसुलिन पंप थेरेपी पर विचार किया जाना चाहिए, जब आंशिक बंद लूप थेरेपी सहित, सुलभ और उपयुक्त होने पर गहन इंसुलिन थेरेपी की ज़रूरत पड़ती है। **C**
- कुछ मामलों में (उदाहरण के लिए, वार्षिक स्क्रीनिंग द्वारा निदान किए गए लक्षणहीन व्यक्तियों में इंसुलिन थेरेपी से इनकार करना, लेकिन फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया के बिना) ओरल डायबिटीज़ एजेंटों के ट्रायल पर करीबी निगरानी करके विचार किया जा सकता है। **C**
  - अन्य मौखिक डायबिटीज़ दवाएं जैसे मेटफॉर्मिन, सिटालिफ़िन, एम्पग्लिटज़ोन एकल CF केंद्रों में अलग-अलग मामलों में उपयोग में हैं। हालांकि, CF में इन डायबिटीज़ दवाओं के इस्तेमाल हेतु सुझाव के लिए अपर्याप्त जानकारी है। आगे शोध करने की आवश्यकता है और यह जारी है। **E**
- वे PwCFRD जो इंसुलिन पर हैं उन्हें दिन में कम से कम चार बार SMBG परफॉर्म करना चाहिए। कई व्यक्तियों के लिए, लगातार निगरानी में रहना ज़रूरी होता है। **E**
- PwCFRD में इंसुलिन/एटी-हाइपरग्लेसीमिक दवाओं पर CGM का उपयोग वांछनीय है और इसे SMBG के विकल्प के रूप में इस्तेमाल किया जा सकता है। **B**
- PwCFRD को डायबिटीज़ वाले सभी लोगों के लिए ADA की सुझावों के अनुसार CGM पर BG लक्ष्यों को पाने और समय सीमा पर करने की कोशिश की जानी चाहिए। कम या अधिक सख्त लक्ष्यों को रोग के प्रारंभिक चरण में व्यक्तियों के लिए इंगित किया जा सकता है या जिन्हें गंभीर या बार-बार हाइपोग्लेसीमिया का अनुभव होता है और व्यक्तिकरण अहम है। **E**
- HbA1c, औसत ग्लाइसीमिया के माप के रूप में, CFRD वाले व्यक्तियों के लिए इंसुलिन थेरेपी निर्णयों को निर्देशित करने के लिए तीन महीने में एक बार के लिए सुझाव दिया जाता है। **E**
  - ज़्यादातर PwCFRD के लिए HbA1c उपचार लक्ष्य माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के जोखिम को कम करने के लिए  $\geq 7\%$  (53 mmol/mol) है, इस बात पर गौर करते हुए कि गंभीर या बार-बार हाइपोग्लेसीमिया का अनुभव करने वाले PwCF के लिए कम सख्त लक्ष्यों को इंगित किया जा सकता है और इस प्रकार वैयक्तिकरण अहम है। **C**

- डायबिटीज़ के सभी रूपों में CFRD के प्रबंधन के लिए चिकित्सा पोषण चिकित्सा ज़रूरी है, लेकिन व्यक्ति-विशिष्ट वजन/BMI लक्ष्यों के आधार पर वैयक्तिकरण के साथ ही साथ आहार चिकित्सा के लिए CF दिशानिर्देशों का पालन किया जाना चाहिए। **E**
- CFRD वाले लोगों के लिए सभी PwCF के पोषण प्रबंधन के लिए साक्ष्य-आधारित दिशानिर्देशों का सुझाव दिया जाता है। **E**
- चिकित्सा उपचार के बिना अकेले डायबिटीज़ के पोषण प्रबंधन का सुझाव नहीं दिया जाता। **E**
- PwCFRD को प्रति सप्ताह कम से कम 150 मिनट के लिए औसत दर्जे की एरोबिक एक्सरसाइज़ करने की सलाह दी जानी चाहिए। **E**

## 2.7 जटिलताएं

- सभी PwCF और उनकी देखभाल करने वालों के लिए हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षणों, रोकथाम और उपचार पर शिक्षा का सुझाव दिया जाता है। **E**
- इंसुलिन या ओरल हाइपोग्लाइसीमिक एजेंटों पर PwCFRD और उनके देखभालकर्ताओं को ग्लूकागोन थेरेपी और उचित शिक्षा दी जानी चाहिए। **E**
- PwCFRD वाले लोगों को ADA दिशानिर्देशों के अनुसार हर एक विजिट पर अपने ब्लड प्रेशर की माप करवानी चाहिए। यदि ब्लड प्रेशर असामान्य पाया जाता है, तो इसकी माप अगली विजिट पर फिर से करवानी चाहिए। **E**
- CFRD रेटिनोपैथी, नेफ्रोपैथी और न्यूरोपैथी के साथ ही साथ डायबिटीज़ की सूक्ष्म संवहनी जटिलताओं की वजह बनता है। **B**
- डायग्रोसिस से 5 साल में डायबिटीज़ की माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के लिए या यदि फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया की शुरुआत में डायग्रोसिस की तारीख का पता नहीं है तो वार्षिक तौर पर जांच करने का सुझाव दिया जाता है। **E**
- उच्च रक्तचाप या माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के निदान वाले PwCFRD को डायबिटीज़ वाले सभी लोगों के लिए ADA द्वारा अनुशंसित स्टैंडर्ड इलाज लेना चाहिए, सिवाय इसके कि सोडियम या सामान्य तौर पर कोई प्रोटीन प्रतिबंध नहीं होना चाहिए। HEMT थेरेपी पर उन लोगों के लिए इन सुझावों को बदलने के साक्ष्य अपर्याप्त हैं। **E**
- CF में मोटापे और अधिक वजन की दर बढ़ रही है। **C**
- CFRD और अग्राशयी अपर्याप्तता (PI) वाले लोगों में मैक्रोवस्कुलर जटिलताओं के लिए इस समय नियमित तौर पर जांच का सुझाव देने के अपर्याप्त साक्ष्य हैं। **E**
- CFRD और अग्राशय पर्याप्तता (PS) वाले लोगों में वार्षिक लिपिड स्क्रीनिंग की सिफारिश की जाती है। **E**
- ऐसे व्यक्ति जिनमें कम जोखिम है, उन्हें सामान्य जनसंख्या दिशानिर्देशों के अनुसार PwCF और PI में हर पांच साल में लिपिड स्क्रीनिंग का सुझाव दिया जाता है। **E**
- PwCF और उनके परिवारों के अनुभव को CFRD प्रबंधन दृष्टिकोणों को डिजाइन करने में सम्मिलित किया जाना चाहिए। **E**

## 3. परिचय

कोकेशियन में सिस्टिक फाइब्रोसिस (CF) सबसे सामान्य घातक सिंगल जीन विकार था। हालांकि, CF गैर-कोकेशियन में पाया जाता है, जिसमें 100% अफ्रीकी मूल के लोग सम्मिलित हैं और CF की व्यापकता एक देश से दूसरे देश में और एक ही देश के क्षेत्रों में काफी अलग होती है।<sup>1</sup> यह CFTR जीन में ऑटोसॉमल रिसेसिव म्यूटेशन की वजह से होता है जो आयन चैनल, CFTR को एनकोड करता है। CF एक मल्टीसिस्टम बीमारी है जो क्रोनिक आवर्तक पल्मोनरी संक्रमण और बाद में पल्मोनरी फ़ंक्शन में गिरावट आने के साथ

एक्सोक्राइन और अंतःस्रावी अग्रशय की विफलता, गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल डिसफ़ंक्शन, कुपोषण, यकृत रोग और ऑस्टियोपोरोसिस के लिए उच्च जोखिम लिए हुए होती है। मृत्यु का द्वितीयक कारक फुफ्फुसीय रोग होता है। जबकि मात्र पचास साल की उम्र से पहले प्रभावित हुए व्यक्ति शायद ही कभी वयस्कता की उम्र तक पहुँच पाते थे, देखभाल में निरंतर सुधारों ने उनकी उम्र को बढ़ाया है और अब PwCF को उनके 70 साल की उम्र और उससे अधिक में जीवित देखना संभव हो पाया है।

CFRD CF में सबसे सामान्य गैर-फुफ्फुसीय सहरुणता है और पोषण की स्थिति और बदतर कर देती है, फुफ्फुसीय फ़ंक्शन में गिरावट को और मृत्यु दर को बढ़ाती है।<sup>2-4</sup> CFRD, T1D और T2D के बीच अहम पैथोफिज़ियोलॉजिक अंतर हैं जो CFRD के प्रबंधन के लिए एक अनोखा नजरिया देने की ज़रूरत है। हो सकता है कि PwCF में CF लिवर की बीमारी और/या पुरानी और गंभीर सूजन हो जाए जो इंसुलिन प्रतिरोध के उतार-चढ़ाव के स्तर में और CFRD के लिए जोखिम में वृद्धि कर सकती है। इसके अतिरिक्त, कुछ PwCF को उच्च कैलोरी सेवन की ज़रूरत पड़ सकती है और गैस्ट्रिक खाली करने में देरी सहित बुरे अवशोषण, कुपोषण और असामान्य आंत गतिशीलता का अनुभव हो सकता है, जो बाकी आबादी में विशिष्ट न होने वाले सभी डायबिटीज़ के प्रबंधन को उन तरीकों से पेचीदा कर देते हैं।

HEMT थेरेपी के उभरकर आने से फुफ्फुसीय कार्य और पोषण की स्थिति में अहम सुधार किया है और PwCF में अस्पताल में भर्ती और फेफड़ों के प्रत्यारोपण की आवश्यकता हेतु इन उपचारों के लिए पात्र लोगों में महत्वपूर्ण तौर पर कमी आई है। अभी तक प्राकृतिक इतिहास, रोगजनन, और CFRD के भविष्य के प्रसार पर इन उपचारों पूरी तरह से पड़ने वाले असर को समझा नहीं जा सका है। सेक्शन 5.4 में CFRD पर सुधारकों के प्रभाव के बारे में अधिक जानकारी प्राप्त की जा सकती है।

### 3.1 CFRD और असामान्य ग्लूकोज टॉलरेंस के लिए नैदानिक मानदंड

CFRD के लिए नैदानिक मानदंडों को 2010 में CFRD दिशानिर्देश समिति द्वारा ADA और सिस्टिक फाइब्रोसिस फाउंडेशन की तरफ से सह-प्रायोजित और बाल चिकित्सा एंडोक्राइन सोसाइटी की तरफ से समर्थित स्थिति विवरण में उत्तरी अमेरिका में अपडेट किया गया था।<sup>5</sup> इस समय CFRD के लिए वैकल्पिक कट ऑफ का समर्थन करने के साक्ष्य अपर्याप्त हैं। इसलिए, मौजूदा समय में नैदानिक दिशानिर्देश उन लोगों के लिए बिलकुल समान हैं जिनका उपयोग डायबिटीज़ के अन्य रूपों के निदान के लिए किया जाता है, जिसमें HbA1c एक नैदानिक मानदंड के तौर पर सम्मिलित हैं। हालांकि, बाकी तरह की डायबिटीज़ के विपरीत, कम या सामान्य HbA1c स्तर CFRD के निदान को बाहर नहीं रखा जाता।<sup>6,7</sup>

डायबिटीज़ के अन्य रूपों से अलग हटकर OGTT, CF में निदान का प्राथमिक तरीका है। CFRD एक मानक OGTT (तालिका 1) द्वारा परिभाषित प्रोग्रेसिव ग्लूकोज टॉलरेंस के एक स्पेक्ट्रम का भाग है। बिना CF वाले लोगों की तुलना में CF वाले कुछ व्यक्तियों में सही मायने में NGT होता है।<sup>8,9</sup> यहां तक कि जब फास्टिंग और 2-घंटे के OGTT ग्लूकोज के स्तर सामान्य होते हैं, मध्य-OGTT ग्लूकोज के स्तर में सामान्य बढ़त होती है, B-सेल फ़ंक्शन खराब होता है, और CGM द्वारा परिवर्तनीय, आंतराधिक पोस्टप्रैंडिअल हाइपरग्लेसीमिया का पता अक्सर घर पर लगाया जा सकता है।<sup>10-12</sup> सामान्य फास्टिंग BGL से प्रारंभिक डायबिटीज़ के कि लक्षणों का पता लगाया जा सकता है, लेकिन समय के साथ फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया का विकास होता है। पृथक-बाधित फास्टिंग ग्लूकोज (IFG) कभी-कभी PwCF में उपस्थित होता है पर इसका महत्व स्पष्ट नहीं होता।<sup>13,14</sup>

CFRD की शुरुआत को पहली बार तब परिभाषित किया गया है जब PwCF डायबिटीज़ के लिए नैदानिक मानदंडों को पूरा करता है, भले ही बाद में ग्लूकोज टॉलरेंस बेहतर स्थिति में दिखाई दे। माइक्रोवस्कुलर रोग और मृत्यु दर का डायबिटीज़ की अवधि से सहसंबंध होता है जिसमें ये शुरुआती वर्ष शामिल होते हैं जब डायबिटीज़ बढ़ती और घटती हुई लगती है।<sup>15</sup> यह ग्लूकोज सहिष्णुता के

प्रगतिशील गिरावट के सामान्य पैटर्न के मुताबिक है क्योंकि CF वाले व्यक्ति अधिक उम्र वाले होते हैं।<sup>16</sup> हालांकि, प्राकृतिक इतिहास परिवर्तनशील हो सकता है।<sup>17,18</sup> और फुफ्फुसीय और संक्रामक स्थिति में काफी जल्दी-जल्दी होने वाले बदलावों पर निर्भर हो सकता है। यह संभव है कि HEMT इस कोर्स को बदल दे, लेकिन इस समय HEMT के साथ इलाज करने वालों के लिए इस दिशानिर्देश में बदलाव की सिफारिश करने के लिए साक्ष्य अपर्याप्त हैं।

बढ़े हुए इंसुलिन प्रतिरोध और अंतर्निहित इंसुलिन अपर्याप्तता के तालमेल की वजह से CF वाली महिलाओं में गर्भावस्था के दौरान हाइपरग्लेसीमिया सामान्य है।<sup>19</sup> इंटरनेशनल एसोसिएशन ऑफ डायबिटीज़ एंड प्रेग्रेसी स्टडी ग्रुप की सिफारिशों की बुनियाद पर गर्भकालीन डायबिटीज़ का निदान किया जाना चाहिए। 2022 में नए दिशानिर्देशों का अनुमान लगाए और अपडेट किए गए दिशानिर्देश जारी होने तक इस दस्तावेज़ की सिफारिशों को ही स्थानधारक माना जाना चाहिए। यदि निम्न में से कोई एक मौजूद हो तो निदान 75 ग्राम OGTT के साथ 0, 1, और 2 घंटे के BG स्तरों पर आधारित होता है: फास्टिंग BG  $\geq 5.1$  mmol/L (92 mg/dL), या PG1  $\geq 10.0$  mmol/L (180 mg/dL), या 2 घंटे PG  $\geq 8.5$  mmol/L (153 mg/dL)। हालांकि, CF से ग्रसित महिलाएं जिन्हें गर्भकालीन डायबिटीज़ है और जो गर्भावस्था से पहले या बाद में डायबिटीज़ के लिए नैदानिक मानदंडों को पूरा नहीं करतीं, उन्हें CFRD ग्रसित नहीं माना जाता।

PwCF में पल्मोनरी एक्ससेर्बेशन के साथ ही साथ अंतःशिरा एंटीबायोटिक दवाओं या प्रणालीगत ग्लूकोकार्टिकोइड्स के उपयोग की ज़रूरत पड़ती है, जब BG  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7$  mmol/L) या 2-घंटे के पोस्टप्रैंडिअल BGL  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) का फास्टिंग करते समय CFRD के निदान की पुष्टि की जाती है, पाए जाते हैं और कम से कम 48 घंटे तक या अलग-अलग दिनों में 2 डायग्नोस्टिक BGL वैल्यू सहित बने रहते हैं। रात भर एंटरल फीडिंग करने वाले व्यक्तियों में, CFRD का निदान तब किया जाता है जब 2 अलग-अलग दिनों में मिड- या पोस्ट-फीडिंग BG रीडिंग  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) होती है।

**तालिका 1.** CF में असामान्य ग्लूकोज सहिष्णुता श्रेणियाँ।

वर्ग	FPG	2-h ग्लूकोज	टिप्पणियाँ
सामान्य (NGT)	< 7.0	< 7.8	सभी ग्लूकोज के स्तर < 11.1
अनिश्चित (INDET)	< 7.8	< 7.8	मध्य- OGTT ग्लूकोज $\geq 11.1$
विकृत (IGT)	< 7.8	7.8-11.1	
CFRD FH-	< 7.8	$\geq 11.1$	
CFRD FH	$\geq 7.0$		
IFG	6.1-6.9	< 7.8	सभी ग्लूकोज के स्तर < 11.1

संकेताक्षर CF = सिस्टिक फाइब्रोसिस; CFRD = सिस्टिक फाइब्रोसिस संबंधित डायबिटीज़; FH= फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया; FPG = फास्टिंग प्लाज़्मा ग्लूकोज; IFG = विकृत फास्टिंग ग्लूकोज, IGT = विकृत ग्लूकोज टॉलरेंस; NGT सामान्य ग्लूकोज टॉलरेंस; OGTT, ओरल ग्लूकोज टॉलरेंस टेस्ट।

mmol/L के रूप में सूचित ग्लूकोज स्तर - mg/dL में बदलने के लिए 18 से गुणा करें।

## 4. घटना और प्रसार

CF वाले लोगों में किसी भी अन्य आयु के मिलान वाले समूह की तुलना में डायबिटीज़ की घटनाएं और प्रसार ज़्यादा होता है। CFRD किसी भी उम्र में हो सकता है, जिसमें बाल्यावस्था भी शामिल है, लेकिन व्यापकता उम्र साथ ही साथ साफ तौर पर बढ़ जाती है।

2008-2015 के यूरोपीय सिस्टिक फाइब्रोसिस रोगी रजिस्ट्री (ECFSPR) डेटा ने बताया कि बढ़ती आयु समूह में इसके प्रसार में बढ़त हुई है: < 10 साल 0.8%; 10-19 वर्ष 9.7%; 20-29 वर्ष 24.1%; और  $\geq 30$  वर्ष 32.7%; CFRD का कुल प्रसार 21.6% था। 2020 से US सिस्टिक फाइब्रोसिस फाउंडेशन (CFF) रजिस्ट्री डेटा 20 साल के तकरीबन 20%, 30 साल के 30% और 40 साल के 40% से कम उम्र के CFRD का निदान लक्षित हुआ है।<sup>20,21</sup> खेद है कि ECFSPR और CFF डेटा दोनों CFRD प्रचलन को कम आंक सकते हैं। ECFSPR CFRD के लिए एक प्रॉक्सी के तौर पर इंसुलिन के इस्तेमाल को रिकॉर्ड करता है और CFRD वाले सभी लोग इंसुलिन नहीं ले रहे। US CFF रजिस्ट्री स्क्रीनिंग परिणामों को रिकॉर्ड करती है, लेकिन स्क्रीनिंग दरें < 70% किशोर और < 40% वयस्कों में अनुरूपता से होती हैं।<sup>21</sup>

डेनमार्क और US (UMN) में मिनेसोटा विश्वविद्यालय से उपलब्ध डेटा सबसे व्यापक CFRD घटना और प्रसार डेटा को दर्शाता है।<sup>6,22</sup> इन आंकड़ों से डेनमार्क में प्रति वर्ष 4-9% की उम्र में होने वाली और UMN में प्रति 100 व्यक्तिगत वर्षों में 2.7 मामले सामने आए हैं। UMN ने 10 साल से कम उम्र के < 5% बच्चों, 15-20% किशोरों, 20-39 साल के 40% और 40 साल से अधिक उम्र के 50% बच्चों में भी डायबिटीज़ पाया गया है। गंभीर जीनोटाइप वाले उम्रदराज़ लोगों में 80% तक के साथ महिलाओं में, PI और गंभीर जीनोटाइप सहित CFRD काफी ज़्यादा सामान्य है।<sup>20</sup>

## 5. CFRD की पैथोलॉजी

CFRD के तहत होने वाले तंत्र पेचीदा हैं। अपरिहार्य रूप में इंसुलिन स्राव के दोष CF वाले सभी व्यक्तियों में होते हैं और कम से कम आंशिक तौर पर एक्सोक्राइन ऊतक की क्षति से फैले आइलेट्स की कोलेटरल हानि से सम्बद्ध होते हैं। CFRD विकास यूनियर्सल नहीं है और सूजन, आनुवंशिक संवेदनशीलता और पोषण संबंधी स्थिति के साथ ही साथ कई अन्य कारकों से प्रभावित होने की संभावना होती है। विकृत इंसुलिन स्राव में CFTR, ट्रांसएपिथेलियल क्लोराइड और बाइकार्बोनेट आयन चैनल की प्रत्यक्ष भूमिका जो CF में दोषपूर्ण है, उस पर अस्पष्टता बनी हुई है। CFRD विकास के हमारे ज्ञान को और अधिक परिष्कृत करने के लिए नैदानिक, पशु और प्रयोगशाला अध्ययनों को लागू किया गया है।

### 5.1 अग्र्याशय पैथोलॉजी

असामान्य CFTR फ़ंक्शन के परिणामस्वरूप गाढ़ा लसलसा स्राव होता है और एक्सोक्राइन अग्र्याशय और प्रगतिशील फाइब्रोसिस और वसायुक्त रिसकर जाने के लिए अवरोधक क्षति होती है। CFRD से ग्रसित लोगों के अग्र्याशय में, यह फाइब्रोसिस और फैटी घुसपैठ आइलेट्स तक फैली हुई होती है जहां यह आइलेट आर्किटेक्चर को अवरोधित और तहस-नहस कर देता है और अंतःस्रावी  $\beta$ -,  $\alpha$ - और अग्र्याशयी पॉलीपेटाइड-सेल की क्षति में भूमिका निभाती है।<sup>23-25</sup> अधिकांश PwCF, CFRD के साथ या उसके बिना, अपने आइलेट द्रव्यमान के तकरीबन आधे को गँवा चुके हैं। डेटा से पता चलता है कि  $\beta$ -को होने वाली क्षति केवल एक्सोक्राइन ऊतक की हानि वाला एक उप-उत्पाद नहीं है, बल्कि कम  $\beta$ -सेल पूर्वज अस्तित्व,  $\beta$ -कोशिका प्रसार, और शायद  $\beta$ -प्रजनकों के  $\beta$ -कोशिका विनिर्देश को भी दर्शाता है।<sup>26</sup> हो सकता है कि सूजन का भी योगदान हो क्योंकि CFRD वाले व्यक्तियों के आइलेट्स प्रतिरक्षा सेल में रिसकर जाने को दर्शाते हैं लेकिन पृथक आइलेट परिष्पृजन के दौरान इंसुलिन और ग्लूकागोन स्राव का संरक्षण करते हैं<sup>27</sup> जबकि CFRD के साथ और बिना CFRD वाले<sup>27</sup> बाल चिकित्सा और वयस्क दोनों व्यक्तियों के अग्र्याशय में अपेक्षाकृत संरक्षित  $\beta$  सहित इंटरल्यूकिन -1 $\beta$  धुंधलापन बढ़ता है जो कि सेल क्षेत्र और उच्च  $\alpha$ -सेल क्षेत्र में होता है।<sup>28</sup>

CF में  $\beta$ -कोशिका का नष्ट होना ऑटोइम्यून बीमारी से संबंधित नहीं है, क्योंकि डायबिटीज़ ऑटोएंटीबॉडी और T1D से जुड़े मानव ल्यूकोसाइट एंटीजन

प्रकार की आवृत्ति सामान्य आबादी की तरह ही होती है।<sup>29,30</sup> हालांकि, व्यक्तियों को कभी-कभी T1D और CF दोनों पाए गए हैं।

### 5.2 इंसुलिन की कमी की भूमिका

CFRD में प्राथमिक दोष इंसुलिन की कमी होती है। वस्तुतः सभी अग्र्याशयी एक्सोक्राइन अपर्याप्त व्यक्ति, डायबिटीज़ सहित और बिना,  $\beta$ -कोशिका शिथिलता के साक्ष्य को लक्षित करते हैं।<sup>6,31</sup> ये इंसुलिन स्राव दोष एनजीटी की सेटिंग में भी मौजूद हैं और ग्लूकोज टॉलरेंस के बदतर होने के साथ प्रगतिशील अवमंदन और आखिरकार प्रारंभिक चरण इंसुलिन स्राव (इंसुलिन स्राव एक OGTT या भोजन की खपत के पहले 30 मिनट के अन्दर होता है) के रूप में प्रदर्शित होते हैं जो एक समग्र हानि के तौर पर लक्षित होता है। सामान्यतः फास्टिंग इंसुलिन स्राव संरक्षित होता है।<sup>8,32-35</sup> ज़िन्दगी के शुरुआती सालों में इंसुलिन स्राव के दोष पाए जाते हैं<sup>36</sup> और बढ़ती उम्र के साथ बदतर होते जाते हैं।<sup>34</sup> क्या अग्र्याशयी एक्सोक्राइन पर्याप्तता की सेटिंग में इंसुलिन स्राव दोष भी होते हैं, इस बारे में चीज़ें स्पष्ट नहीं हैं।<sup>9,37</sup>

### 5.3 इंसुलिन प्रतिरोध की भूमिका

रिपोर्ट किया गया है कि सामान्यतः CFRD के बिना व्यक्तियों में, इंसुलिन संवेदनशीलता बरकरार रहती है; कुछ जांचकर्ताओं ने इंसुलिन प्रतिरोध को अधिक गंभीर बीमारी से संबद्ध पाया है।<sup>38-41</sup> जबकि ज़्यादातर व्यक्ति वाकई अपने स्वास्थ्य की आधारभूत स्थिति के दौरान इंसुलिन के प्रति संवेदनशील होते हैं, सक्रिय संक्रमण की अवधि के दौरान इंसुलिन प्रतिरोध काफी गंभीर रूप से बिगड़ जाता है और इसके तहत होने वाले इंसुलिन स्राव दोष और आखिरकार हाइपरग्लेसीमिया को दर्शा सकता है।

CFRD से ग्रसित व्यक्ति काफी कम इंसुलिन प्रतिरोधी होते हैं, इनमें परिधीय ग्लूकोज अधिक और हेपेटिक ग्लूकोज उत्पादन के बदतर इंसुलिन मीडिएटेड सप्रेसन दोनों होते हैं।<sup>39,40</sup> CFRD से ग्रसित न होने वाले व्यक्तियों में इंसुलिन प्रतिरोध तनाव की अवधि के दौरान अहम भूमिका अदा करता है जैसे जोरदार फुफ्फुसीय उत्तेजना और प्रणालीगत ग्लूकोकोर्टिकोइड थेरेपी और उम्र के साथ बढ़ती है।<sup>42</sup>

इसके अतिरिक्त, HEMT के आने के साथ, मोटापे की दर बढ़ती जाती है<sup>43</sup> जिससे CFRD से ग्रसित लोगों में इंसुलिन प्रतिरोध में बढ़त होने की संभावना होती है। कृपया अतिरिक्त विवरण के लिए सेक्शन 7.2 देखें।

### 5.4 CFRD और HEMT थेरेपी के जेनेटिक्स

CFRD विशिष्ट (अधिक गंभीर) CFTR म्यूटेशनों में अधिक आम है, जिससे आइलेट फ़ंक्शन में CFTR के लिए प्रत्यक्ष भूमिका का अनुमान होता है और आशा है कि HEMT थेरेपी CFRD को ठीक कर सकती है और रोक सकती है।

CFTR RNA को मानव आइलेट  $\beta$ -कोशिकाओं के एक छोटे उप-समूह में जाहिर किया जा सकता है,<sup>27,44-46</sup> लेकिन मानव आइलेट्स की इम्यूनोसाइटोकेमिस्ट्री ने इंसुलिन-पॉजिटिव, ग्लूकागोन-पॉजिटिव, या सोमैटोस्टैटिन-पॉजिटिव कोशिकाओं के साथ CFTR प्रोटीन को-एक्सप्रेसन की पहचान नहीं की।<sup>27</sup> इसके अलावा, CFTR मॉड्युलेटर और इन्हिबिटर मानव आइलेट्स द्वारा कृत्रिम परिवेशीय इंसुलिन स्राव पर असर नहीं डालते।<sup>27</sup> CFTR अवरोधकों द्वारा आइलेट क्लोराइड चैनलों के गैर-विशिष्ट 47 निषेध को कृत्रिम परिवेशीय म्यूरिन और मानव आइलेट अध्ययनों में CFTR निषेध के साथ बिगड़ा हुआ इंसुलिन स्राव की पहचान करने का सुझाव दिया गया है।<sup>48</sup>

CFTR मॉड्युलेटर्स को विशिष्ट CFTR म्यूटेशन से मिलान होना चाहिए और इसमें शामिल हैं: इवाकैप्टर (IVA) केवल G551D और अन्य गेटिंग म्यूटेशन के लिए, ल्यूमाकैप्टर/इवाकैप्टर (LUM/IVA), तेज़ाकैप्टर/इवाकैप्टर (TEZ/IVA) और इलेक्साकैप्टर/तेज़ाकैप्टर/इवाकैप्टर (ELX/TEZ) /IVA) deltaF508 CFTR म्यूटेशन हेतु। गेटिंग म्यूटेशन में केवल IVA का उपयोग किया जाता है और ELX/TEZ/IVA काफी असरदार न्यूनाधिक (HEMT) हैं जो PwCF के लिए निकट इलाज देते हैं। खेद है कि यह बात स्पष्ट हो गई है कि HEMT काफी

बरकरार CFRD का समाधान नहीं करता। इस बिंदु पर किए गए अध्ययनों से पता चला है कि IVA इंसुलिन साव और बीटा सेल फंक्शन के मार्करों में हल्की-फुल्की बढ़त से संबद्ध है, लेकिन ग्लूकोज टॉलरेंस संबद्ध नहीं है<sup>49,50</sup>। US और UK दोनों से डेटा का उपयोग करने वाले एक रजिस्ट्री अध्ययन ने IVA के साथ CFRD में व्यापकता में धीमी बढ़त को दर्शाया है,<sup>51</sup> हालांकि, इन आंकड़ों को संयमित किया गया क्योंकि तुलनात्मक समूह में IVA समूह के मुकाबले अधिक गंभीर CFTR जीनोटाइप (CFRD के लिए उच्च आधारभूत जोखिम के साथ) थे। कई और PwCF LUM/IVA हेतु पात्र हैं, हालांकि, केवल एक छोटे से अनियंत्रित अध्ययन में ग्लूकोज टॉलरेंस 52 में सुधार पाया गया जबकि इसी तरह के एक अध्ययन में कोई सुधार नहीं देखा गया है 53। काफी असरदार न्यूनाधिक ELX/TEZ/IVA पर और भी कम डेटा उपलब्ध है लेकिन जो उपलब्ध है उससे उम्मीद लगी हुई है और आगे के अध्ययन जारी हैं<sup>49,54</sup>।

CF और T2D के बीच शैर्ष्य आनुवंशिकी का सुझाव CF,<sup>55</sup> के साथ मोनोज़ायगोटिक बनाम द्वियुग्मनज जुड़वाँ में CFRD के बढ़ते प्रसार, T2D,<sup>56</sup> के पारिवारिक इतिहास वाले व्यक्तियों में CFRD के बढ़ते प्रसार और TCF7L2, CDKAL1, CDKN2A/B, सहित T2D संवेदनशीलता के स्थान से जुड़ाव और IGF2BP2 द्वारा किया गया है।<sup>55-57</sup> SLC26A9, में वेरिएंट, जो हाल ही में अग्राशयी नलिका कोशिकाओं के एक सबसेट में CFTR के साथ को-एक्सप्रेशन होने के लिए प्रदर्शित किए गए आयनों ट्रांसपोर्टर को एनकोड करता है,<sup>44</sup> CFRD शुरुआत में उम्र के साथ जुड़ा हुआ है<sup>56,57</sup> लेकिन T2D जोखिम को बढ़ाने के लिए नहीं जाना जाता है। ट्यूरम नेक्रोसिस फैक्टर<sup>32</sup> और कैलपेन-10 जैसे सूजन से जुड़े जीन में अंतर भी CFRD में अधिक सामान्य दिखाई देते हैं।<sup>58</sup> ये निष्कर्ष इंसुलिन साव दोष और ग्लूकोज असहिष्णुता के प्रगतिशील बिगड़ने और अंततः β-सेल फंक्शन को संरक्षित करने के उद्देश्य से अवरोध डाल सकते हैं।

## तालिका 2. CFRD के लक्षण।

- अस्पष्टीकृत पॉलीरिया या पॉलीडिप्सिया
- पोषक तत्वों के होने के बावजूद वजन बढ़ाने या बनाए रखने में असफल
- विकास की धीमी गति
- यौवन में देरी से बढ़ाव
- फेफड़े के कार्य में अस्पष्टीकृत जीर्ण अवनति
- हो सकता है कि कोई लक्षण न हो।

## 6. CFRD की नैदानिक विशेषताएं

CFRD की शुरुआत आम तौर पर लक्षणहीन और धीरे-धीरे होती है, जिसमें अधिकांश लोग स्पष्ट लक्षणों या डायबिटीज़ के क्लासिक संकेतों से पहले नैदानिक गिरावट का अनुभव करते हैं।<sup>3,59,60</sup> लक्षणों में पॉलीरिया, पॉलीडिप्सिया, वजन बढ़ाने या बनाए रखने में असफल होने, खराब विकास वेग और फुफ्फुसीय कार्य में अस्पष्ट दीर्घकालिक गिरावट सम्मिलित हो सकती है (तालिका 2 देखें)। DKA विरल है और सह-घटित होने वाली T1D की क्षमता के लिए चिंता बढ़ानी चाहिए। CFRD पहली बार उन स्थितियों के दौरान उपस्थित हो सकता है जहां इंसुलिन प्रतिरोध बढ़ जाता है, जैसे कि गंभीर फुफ्फुसीय संक्रमण या ग्लूकोर्टीकोइड थेरेपी या उच्च कार्बोहाइड्रेट भोजन पूरकता जैसे कि सतत रात के समय एंटरल ट्यूब फीडिंग। खेद है कि फेफड़े के प्रत्यारोपण की सेटिंग में डायबिटीज़ सामान्य है, जहां प्रीट्रांसप्लांट व्यक्ति गंभीर रूप से बीमार और इंसुलिन प्रतिरोधी होते हैं, और पोस्टट्रांसप्लांट को स्टेरॉयड और कैल्सीनुरिन इन्हिबिटर जैसी डायबिटीज़ संबंधी दवाएं मिलती हैं।<sup>61-64</sup> HEMT पर PwCF में, और/या बढ़ती उम्र के साथ, इंसुलिन प्रतिरोध के संकेत प्रलेखित किए गए हैं, जो स्पष्ट CFRD की ओर बढ़ने में योगदान कर सकते हैं।<sup>42</sup> CF से संबंधित यकृत रोग वाले व्यक्तियों में CFRD का प्रसार अधिक है।<sup>65</sup>

## 7. उत्तरजीविता और पूर्वानुमान

### 7.1 CFRD में मृत्यु दर में वृद्धि

CFRD का निदान विशेषकर महिलाओं में 1980 के दशक की शुरुआत में, मृत्यु दर में वृद्धि से जुड़ा था।<sup>2,66-69</sup> T1D और T2D वाले लोगों के विपरीत, जिनमें मृत्यु दर मैक्रोवस्कुलर और माइक्रोवस्कुलर रोग के कारण होती है, CFRD वाले लोग लगभग हमेशा फुफ्फुसीय असफलता की वजह से मरते हैं। पोषण की स्थिति और मांसपेशियों पर इंसुलिन की कमी के केटाबोलिक प्रभाव<sup>59,70-72</sup> और फेफड़े के कार्य पर दीर्घकालिक हाइपरग्लाइसीमिया के नकारात्मक असर दोनों की वजह से डायबिटीज़ को प्रत्यक्ष रूप से फेफड़े के कार्य में गिरावट होने की वजह माना गया है।<sup>73-76</sup> काफी बड़ी, अच्छी तरह से परिभाषित CF आबादी में CFRD मृत्यु दर में अस्थायी रुझानों को जांचने वाली 2009 की एक रिपोर्ट ने एक संस्थान में लंबाई की ओर से पालन किया, 1992 और 2008 के बीच CFRD से जुड़े मृत्यु के जोखिम में अहम और स्थिर गिरावट देखी गई।<sup>22</sup> CFRD से जुड़ी मृत्यु दर में इस पर्याप्त सुधार का श्रेय वार्षिक डायबिटीज़ जांच और इंसुलिन थेरेपी की प्रारंभिक प्रतिष्ठापन को दिया गया। PwCF के स्वास्थ्य में समग्र सुधार के साथ, विशेष रूप से अत्यधिक प्रभावी न्यूनाधिक चिकित्सा के साथ इलाज किए गए बड़े उपसमुच्चय में, फुफ्फुसीय असफलता से जुड़ी मृत्यु दर में बढ़त के साथ ही साथ CFRD के संबंधों को यह निर्धारित करने के लिए निरंतर नज़र रखने की ज़रूरत पड़ेगी कि क्या जोखिम में और सुधार हुआ है। खेद है कि अब तक के एकमात्र अध्ययन में, G551D म्यूटेशन में IVA के उपयोग ने CFRD से अधिक फेफड़ों के कार्य में आने वाली गिरावट को नहीं रोका, इस बात को जाहिर करता है कि अकेले HEMT थेरेपी CFRD से बढ़ी रुग्णता को रोकने के लिए पर्याप्त नहीं हो सकती है।<sup>77</sup>

### 7.2 माइक्रोवस्कुलर और मैक्रोवस्कुलर जटिलताएं

CFRD में डायबिटीज़ की सूक्ष्म संवहनी जटिलताएँ होती हैं। डेनमार्क में, डायबिटीज़ की 10 वर्ष से अधिक अवधि वाले 36% PwCF को रेटिनोपैथी थी।<sup>78</sup> 285 CFRD से ग्रसित व्यक्तियों की एक अमेरिकी सीरीज़ में, डायबिटीज़ की 10 वर्ष की अवधि से पहले डायबिटीज़ की जटिलताएँ विरल थीं; इसके बाद, फास्टिंग हाइपरग्लाइसीमिया वाले लोगों में, 14% को माइक्रोएल्ब्यूमिन्यूरिया, 16% रेटिनोपैथी, 55% न्यूरोपैथी, 50% गैस्ट्रोपैथी पाई गई थी।<sup>15</sup> वेल्स में, CFRD से पीड़ित 42% (18/43) लोग, जो रेटिनल स्कैन से गुज़रे थे, उनमें रेटिनोपैथी के साक्ष्य थे, जो हल्के से लेकर प्रोलिफ़ेरेटिव रेटिनोपैथी तक की गंभीरता वाले थे।<sup>79</sup> 5 साल से अधिक समय तक इंसुलिन थेरेपी की आवश्यकता वाली CFRD ने क्रोनिक किडनी रोग के जोखिम में काफी हद तक बढ़त की।<sup>80</sup> इसलिए, CFRD के निदान के 5 साल बाद से हर साल माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं के लिए स्क्रीनिंग की सिफारिश की जाती है।

वर्तमान समय में, स्थापित कार्डियोवस्कुलर बीमारी की केस रिपोर्ट विरल रहती है।<sup>81-83</sup> CF वाले वयस्कों में अधिक वजन/मोटापा तेजी से प्रचलित है।<sup>84,85</sup> CF में बढ़ती उम्र के साथ रक्तचाप बढ़ता है।<sup>86</sup> CF वाले 484 वयस्कों के एक अमेरिकी समूह में, सामान्य वजन वाले CF वयस्कों में उच्च रक्तचाप 17% तक फैला हुआ था, जो अधिक वजन वाले वयस्कों में 31% तक बढ़ रहा था।<sup>84</sup> वस्कुलर डिस्टेंसिबिलिटी के अध्ययन से सूक्ष्म परिवर्तन का सुझाव मिलता है, पारंपरिक रूप से गैर-CF आबादी में हृदय संबंधी जटिलताओं में अग्रणी के तौर पर पहचाने जाने वाले, CF में उपस्थित हो सकते हैं।<sup>87,88</sup> सामान्यतः HEMT की शुरुआत से पहले, CF में कोलेस्ट्रॉल कम रहा है।<sup>89-92</sup> हालांकि CF के साथ 256 कनाडाई वयस्कों पर किए गए एक हालिया अध्ययन में हाइपरलिपिडीमिया को एक छोटे प्रतिशत में पाया गया, यह CFRD या हाइपरग्लाइसीमिया से संबद्ध नहीं था।<sup>42</sup> एक अलग बड़े कनाडाई अध्ययन में पाया गया कि वजन बढ़ना बेहतर पल्मोनरी फंक्शन से संबद्ध था, लेकिन इंसुलिन प्रतिरोध और डिस्लिपिडीमिया में बढ़त हुई।<sup>93</sup> इसी तरह के निष्कर्ष अमेरिकी वयस्कों में छोटे अध्ययनों में भी देखे गए हैं।<sup>94</sup> बदलते जनसांख्यिकी, पोषण की स्थिति और CF वाले लोगों के समग्र स्वास्थ्य के साथ, CF में हृदय रोग के जोखिम पर फिर से विचार करने की ज़रूरत पड़ सकती है।

### 7.3 प्रीडायबिटीज़ अवस्था में रुग्णता में बढ़त

कई अध्ययनों ने CFRD के निदान से पहले के वर्षों में इंसुलिन अपर्याप्त, प्रीडायबिटिक अवस्था के दौरान नैदानिक स्थिति में विचित्र रूप से गिरावट दिखाई दी है।<sup>3,38,59,60,66</sup> एक संभावित अध्ययन में, 4 वर्षों में फुफ्फुसीय कार्य में NGT से ग्रसित व्यक्तियों में सबसे कम, IGT वाले व्यक्तियों में अधिक, और अनुपचारित प्रारंभिक डायबिटीज़ वाले PwCF में सबसे ज़्यादा गिरावट पाई गई थी।<sup>3</sup> इस अध्ययन और अन्य में,<sup>34</sup> फुफ्फुसीय गिरावट इंसुलिन अपर्याप्तता की गंभीरता से सम्बद्ध है। US CF रजिस्ट्री (2008-2015) से अधिक समकालीन डेटा CF केंद्रों में CFRD निदान से पहले दो वर्षों में पल्मोनरी फ़ंक्शन में अधिक गिरावट की पहचान की गई है, 95 कम स्क्रीनिंग दरों सहित इस बात का सुझाव देना जारी रखा गया है कि देरी से निदान करने से परिणाम बदतर होते हैं। हाल ही में, CGM वाले लोगों में एक-घंटे के OGTT ग्लूकोज और उच्च ग्लूकोज एक्सर्शन में अलग-अलग दर्जे के फुफ्फुसीय कार्य से हल्के-फुल्के तौर पर जुड़े हुए थे।<sup>96,97</sup>

क्योंकि CF में प्रोटीन अपचय, कुपोषण और मृत्यु जुड़े हुए हैं और क्योंकि इंसुलिन एक सशक्त उपचय हार्मोन है, इंसुलिन की कमी को हाइपरग्लाइसीमिया के पारंपरिक चयापचय असर के मुकाबले CF में ज़्यादा परिणाम माना गया है। बढ़ते बच्चों में इंसुलिन की कमी का अपचय प्रभाव सबसे अहम हो सकता है।<sup>98-100</sup> CF वाले लोगों में अधिक वजन/मोटापा<sup>84,101</sup> और बेहतर समग्र स्वास्थ्य के उद्भव के साथ, विशेष रूप से HEMT के साथ,<sup>102</sup> इंसुलिन की कमी पोषण की स्थिति और फुफ्फुसीय कार्य के लिए कम खतरा उत्पन्न कर सकती है।

## 8. हाइपोग्लाइसीमिया

डायबिटीज़ के अन्य रूपों के समान, हाइपोग्लाइसीमिया CFRD उपचार की जटिलता हो सकती है। स्वाभाविक तौर पर हाइपोग्लाइसीमिया का अनुभव PwCF से ग्रसित लोगों द्वारा भी किया जाता है, जिन्हें डायबिटीज़ नहीं है और वे ग्लूकोज कम करने वाली चिकित्सा नहीं ले रहे। सामान्यतः हाइपोग्लाइसीमिया को प्रतिक्रियाशील तौर पर जलाया गया है, जो OGTT के दौरान या बाद में होता है (7% से 60% तक की व्यापकता के साथ)<sup>34,103,104</sup>, साथ ही भोजन के बाद की अवस्था के दौरान और PwCF की फास्टिंग अवस्था में उप-नैदानिक स्थिति सहित होता है।<sup>34</sup> सामान्यतः CF में इन संदर्भों में हाइपोग्लाइसीमिया स्व-सीमित होता है और शायद ही BGL के गंभीर रूप से कम होने पर कभी रोगसूचक होता है, जो कम पहचान और संभावित हाइपोग्लाइसीमिया के बारे में जागरूकता न होने की वजह से चिंताओं को बढ़ाता है।<sup>105,106</sup>

CF में एक से अधिक तंत्र हाइपोग्लाइसीमिया की वजह बन सकते हैं। अध्ययनों से पता चला है कि ग्लूकागोन काउंटररेगुलेटरी प्रतिक्रिया विकृत होती है और केवल आंशिक तौर पर अक्षुण्ण या क्षीण केटोकोलामाइन प्रतिक्रिया द्वारा आपूर्ति की जाती है।<sup>8,104,105</sup> इंसुलिन स्राव के समय में आम तौर पर देरी होती है, जिससे ग्लूकोज चुनौती के BGL के अनुचित रूप से घटते हुए चरण के दौरान उच्च इंसुलिन स्रावित होता है।<sup>8,104</sup> इसके अतिरिक्त काफी गंभीर इंसुलिन स्रावी दोष वाले PwCF को हाइपोग्लाइसीमिया का उच्च जोखिम हो सकता है।<sup>105</sup>

इंसुलिन थेरेपी ले रहे सभी व्यक्तियों को हाइपोग्लाइसीमिया का जोखिम होता है जिसका पता PwCFRD ग्रसित और उनके परिवारों को होना चाहिए कि कैसे पूर्वानुमान, रोकथाम और इलाज करना है। CFRD से ग्रसित कुछ व्यक्तियों में, मॉड्यूलेटर से की गई चिकित्सा ने उनके ग्लाइसेमिक प्रबंधन में काफी सुधार किया है जिससे इंसुलिन थेरेपी से निरंतर आवर्तक हाइपोग्लाइसीमिक चीज़ें हो रही हैं।<sup>107</sup> इस घटना को चल रहे शोध की ज़रूरत पड़ेगी।

PwCF के लिए, डायबिटीज़ और संबंधित चिकित्सा के अभाव में भी हाइपोग्लाइसीमिया चिंतनीय मुद्दा हो सकता है। इसलिए, भोजन करने के बाद के हाइपोग्लाइसीमिया के लक्षणों के लिए PwCF से ग्रसित व्यक्ति से पूछताछ की जानी चाहिए। OGTT के समापन के बाद उनके BGL पर नज़र रखी जानी

चाहिए और उन्हें ट्रायल के बाद खाने का सुझाव देना चाहिए। दिलचस्प बात यह है कि OGTT के दौरान हाइपोग्लाइसीमिया का अनुभव करने वालों में IGT और CFRD की प्रगति की दर कम दिखाई देती है,<sup>108,109</sup> हालांकि, इन व्यक्तियों में बार-बार हाइपोग्लाइसीमिया और हाइपोग्लाइसीमिया की अनभिज्ञता के संभावित जोखिम के बारे में मौजूदा समय में जानकारी नहीं है।

## 9. CFRD के लिए स्क्रीनिंग

क्योंकि CFRD नैदानिक गिरावट (जैसे, त्वरित वजन और/या फेफड़ों के कार्य में कमी) के बढ़ते जोखिम से जुड़ा हो सकता है,<sup>3,59,60,66,110</sup> लेकिन अक्सर चिकित्सकीय रूप से मौन हो सकता है, नियमित जांच अहम है।<sup>95</sup> मानक OGTT (8 घंटे के फास्टिंग के बाद, 1.75 g/kg शरीर के वजन का ओरल ग्लूकोज अधिकतम 75 ग्राम तक, 2 घंटे का परीक्षण) वर्तमान में अनुशंसित स्क्रीनिंग टेस्ट है। 10 साल की उम्र से हर साल स्क्रीनिंग का सुझाव दिया जाता है और उन स्थितियों में भी इसका सुझाव दिया जाता है जहां व्यक्तियों को हाइपरग्लाइसीमिया (जैसे, स्टेरॉयड की शुरुआत, गर्भावस्था, एंटरल या पैरेंटल न्यूट्रीशन सपोर्ट, आदि) का जोखिम ज़्यादा होता है।

### 9.1 OGTT

उत्तर अमेरिकी CFRD दिशानिर्देश समिति ने निर्धारित किया है कि CFRD के लिए पसंदीदा स्क्रीनिंग टेस्ट OGTT है।<sup>5</sup> यह अनुशंसा निम्न पर आधारित है: 1) OGTT के सापेक्ष CF में अन्य परीक्षणों का खराब प्रदर्शन (जैसे, फास्टिंग BGL, A1c); 2) OGTT परिणामों को शामिल करने वाले दीर्घकालिक भविष्यसूचक डेटा की उपलब्धता से प्रासंगिक नैदानिक परिणाम जैसे कि वजन और/या फेफड़ों के कार्य में गिरावट का जोखिम बढ़ जाता है<sup>3,6,30</sup>; 3) इंसुलिन थेरेपी के साथ पोषण संबंधी स्थिति और पल्मोनरी फ़ंक्शन में सुधार देखा गया<sup>111-113</sup>; और 4) CF-विशिष्ट परिणामों के जोखिम को कम करने के साथ-साथ डायबिटीज़ से संबंधित माइक्रोवस्कुलर जटिलताओं (जैसे रेटिनोपैथी) के जोखिम को कम करने के लिए CFRD का जल्द निदान करने का महत्व।<sup>15,114</sup>

CFRD का निदान एडवांस फास्टिंग और/या 2-घंटे के BGL पर आधारित है। ये वैल्यूज़ प्रीडायबिटीज़ कैटेगरीज़ की पहचान करने के लिए भी काम करती हैं: IFG, IGT, और अनिश्चित ग्लाइसीमिया (तालिका 1 देखें)। ये वैल्यूज़ प्रीडायबिटीज़ कैटेगरीज़ CFRD<sup>115</sup> के विकास के बढ़ते जोखिम से जुड़ी हैं और वजन और फेफड़ों के कार्य में गिरावट के उच्च जोखिम वाले व्यक्तियों की पहचान भी कर सकती हैं।<sup>3,6,116,117</sup>

यह अनुशंसा की जाती है कि OGTT स्क्रीनिंग कम से कम 10 वर्ष की आयु से शुरू की जाए। हालांकि ओवर्ट डायबिटीज़ 10 वर्ष की आयु से पहले विरल है, 9 वर्ष और उससे कम आयु के CF ग्रसित 42% से 78% बच्चों में असामान्य ग्लूकोज टॉलरेंस होने की रिपोर्ट की गई है।<sup>118,119</sup> उत्तर अमेरिकी CF सेंटर में एक पूर्वव्यापी अध्ययन में पाया गया कि 6 से 9 वर्ष की आयु के बच्चों में, IGT या अनिश्चित ग्लाइसीमिया में से हर शुरुआती किशोरावस्था में डायबिटीज़ की वृद्धि के उच्च जोखिम का अनुमान लगाया गया।<sup>118</sup> इस कारण से, कुछ केंद्र और संघों ने 6 साल की उम्र में स्क्रीनिंग शुरू करने का विकल्प चुना।<sup>120</sup>

### 9.2 प्रीडायबिटीज़ कैटेगरीज़: IFG, IGT, और मध्य-OGTT ग्लूकोज उन्नयन

2009 में उत्तर अमेरिकी CFRD आम सहमति सम्मेलन ने 1 घंटे BG (BG1) > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) वाले व्यक्तियों में ग्लूकोज सहिष्णुता को अनिश्चित (INDET) ग्लाइसीमिया के रूप में परिभाषित किया। कुछ साक्ष्य हैं कि मध्य-OGTT ग्लूकोज के ऊपर होने से भविष्य में CFRD हो सकता है<sup>115-116,93,121-123</sup> और फुफ्फुसीय कार्य और वजन में कमी आ सकती है।<sup>124-127</sup> इस प्रकार, 2-घंटे के परीक्षण के दौरान मध्यवर्ती ग्लूकोज के स्तर को मापने के

बारे में सोचना चाहिए।<sup>115,124,125</sup> 10 वर्ष से अधिक आयु के 1000 से अधिक जर्मन और ऑस्ट्रियाई PwCF के एक बड़े अध्ययन में, IFG, IGT और INDET सभी भविष्य के CFRD का अनुमान लगाने वाले थे।<sup>115</sup> इसी तरह से अमेरिकी बाल चिकित्सा अध्ययन में पाया गया कि INDET वाले युवाओं में बाद के 5 वर्षों में CFRD के विकास की संभावना 10 गुना ज़्यादा थी।<sup>123</sup> IGT और INDET दोनों की संयुक्त उपस्थिति भी CFRD के लिए उच्च जोखिम वाले एक विशिष्ट समूह की पहचान करती हुई लगती है।<sup>115,128</sup>

कम BGL1 थ्रेशोल्ड > 8.6 mmol/L (155 mg/dL) और यहां तक कि > 8 mmol/L (> 140 mg/dL) को अधिक  $\beta$ -सेल की शिथिलता, CFRD के जोखिम और क्लिनिकल गिरावट वाले लोगों की पहचान करना प्रस्तावित है।<sup>16,123,124,129</sup> हालांकि, इन संघों को अध्ययनों में लगातार प्रदर्शित नहीं किया गया है।<sup>123,129-131</sup> कम से कम एक हालिया पब्लिकेशन से पता चलता है कि आधुनिक CF-उपचारों के संदर्भ में CF वाले वयस्कों के लिए इस तरह के संबंध कम स्पष्ट हो सकते हैं,<sup>130</sup> और इन उपायों को इस्तेमाल में लाने से पहले नैदानिक अवरोधों को निर्देशित करने के लिए अतिरिक्त शोध ज़रूरी है।

CF केंद्रों में एक चुनौती वार्षिक OGTT के लिए स्क्रीनिंग सुझावों का पालन करना भी बना हुआ है, 50% से कम योग्य वयस्कों के साथ उत्तरी अमेरिका में वयस्क केंद्रों में नियमित रूप से स्क्रीनिंग की जा रही है।<sup>21,132</sup> इसके प्रतिकूल परिणाम हो सकते हैं क्योंकि कम स्क्रीनिंग दरों वाले केंद्रों में पालन किए जाने वाले व्यक्तियों में CFRD निदान से पहले फुफ्फुसीय गिरावट की दर तीव्र होती है।<sup>95</sup> स्क्रीनिंग के लिए बाधाओं में फास्टिंग और एक से ज़्यादा बार सैम्पलिंग समय शामिल हैं, साथ ही टेस्टिंग के प्रभावों के बारे में समझ का अभाव भी सम्मिलित है। इसके अतिरिक्त OGTTs की परिवर्तनशीलता को देखते हुए, विशेष रूप से इस आबादी में,<sup>17</sup> CFRD के निदान की पुष्टि करने के लिए टेस्ट का सुझाव नहीं दिया जाता।<sup>5,13</sup> परीक्षण के परिणामी बोझ ने मध्यवर्ती OGTT ग्लूकोज मापन के साथ इस परीक्षण को छोटा करने का प्रयास किया है।<sup>133</sup> दूसरों ने HbA1c, रैंडम BGL,<sup>134</sup> या पहले चरण 1h ग्लूकोज चैलेंज टेस्ट या अन्य मध्यवर्ती OGTT BGs,<sup>135</sup> का उपयोग करके चरणबद्ध नज़रिए के साथ आवश्यक<sup>136</sup> OGTTs की संख्या को कम करने का प्रस्ताव दिया है।<sup>93</sup> हालांकि, साक्ष्य-आधारित सिफारिशों को सूचित करने के लिए, खास तौर पर काफी असरदार मॉड्यूलैटर युग, में बड़े संभावित अध्ययनों की आवश्यकता है।

### 9.3 स्क्रीनिंग और निदान के लिए HbA1C

CFRD के निदान में HbA1c अविश्वसनीय है क्योंकि OGTT द्वारा पता लगाए गए CFRD की पहचान करने के लिए इसकी संवेदनशीलता कम है।<sup>6,11,137,138</sup> और अलग-अलग ग्लूकोज टॉलरेंस कैटेगरीज़ के बीच अंतर करने की बुरी क्षमता है।<sup>139</sup> 48 mmol/mol (6.5%) के HbA1c कट पॉइंट के साथ डायबिटीज़ के निदान के लिए ADA मानदंड का उपयोग करते समय, OGTT द्वारा परिभाषित प्रारंभिक CFRD से ग्रसित कई व्यक्ति छूट जाएंगे।<sup>110,140</sup> ऐतिहासिक रूप से, HbA1c को CF में ग्लाइसीमिया को कम आंकने के बारे में सोचा गया है, और यह पुरानी सूजन से संबंधित लाल रक्त कोशिका के कारोबार में वृद्धि के कारण माना गया है।<sup>141</sup> CF से ग्रसित युवाओं और वयस्कों की हाल की रिपोर्ट बताती है कि HbA1c का मतलब ग्लूकोज के समान संबंध है जैसा कि डायबिटीज़ वाली अन्य आबादी में बताया गया है।<sup>7,142</sup> पिछले 2-3 महीनों में औसत ग्लाइसीमिया के माप के रूप में, औसत BGL बढ़ने पर HbA1c बढ़ जाता है, लेकिन यह परीक्षण सामान्य उपवास और औसत ग्लूकोज सांद्रता वाले व्यक्तियों को छोड़ सकता है, लेकिन जिनके पास पोस्ट-प्रेडिअल ग्लूकोज भ्रमण है जो OGTT द्वारा बेहतर तरीके से कैप्चर किए जाते हैं। इस प्रकार, एक उच्च HbA1c हाइपरग्लेसीमिया का प्रमाण है, लेकिन एक सामान्य HbA1c इसे बाहर नहीं करता।

अध्ययन तेजी से वैकल्पिक, निम्न HbA1c थ्रेशोल्ड की जांच कर रहे हैं जो CFRD स्क्रीनिंग में मदद कर सकते हैं। CF के साथ बाल चिकित्सा और वयस्क व्यक्तियों के पूर्वव्यापी अध्ययन में, 5.5 से 5.8% (37-40 mmol/mol) से कम HbA1c मान CFRD के विकास के कम जोखिम से जुड़ा था।<sup>132,137,143,144</sup> उदाहरण के लिए, HbA1c को पहली पंक्ति के स्क्रीनिंग टूल के रूप में उपयोग

करते हुए एक चरणबद्ध दृष्टिकोण ज़रूरी OGTT की संख्या को कम कर सकता है।<sup>134</sup> हालांकि, HbA1c परख में परिवर्तनशीलता अभी भी मौजूद है और एक विशिष्ट HbA1c कटपॉइंट को मान्य करने के लिए अतिरिक्त अध्ययन की ज़रूरत है जो CFRD के गुम मामलों के बिना OGTT के बोझ को कम करेगा।

CF आबादी में छोटे अध्ययनों में फ्रुक्टोसामाइन, 1,5-एनहाइड्रोग्लुसिटोल और ग्लाइकेटेड एल्ब्यूमिन सहित औसत ग्लाइसीमिया के अन्य उपायों की जांच की गई है, लेकिन थ्रेशोल्ड की पहचान नहीं की गई जो CFRD के जोखिम वाले लोगों की पहचान करने में HbA1c या OGTT से बेहतर प्रदर्शन करते हैं।<sup>137,145</sup>

### 9.4 यादृच्छिक और फास्टिंग BGL, या CFRD निदान के लिए SMBG

सामान्य उपवास या यादृच्छिक BGL CFRD के निदान को बाहर नहीं करते, क्योंकि नए CFRD वाले लगभग दो-तिहाई व्यक्तियों में फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया नहीं होता।<sup>22</sup> हालांकि, कुछ उच्च-जोखिम वाले हालातों में जैसे कि पल्मोनरी एक्ससेर्बेशन के लिए अस्पताल में भर्ती होना या अंतःशिरा एंटीबायोटिक दवाओं की ज़रूरत या गैस्ट्रोस्टोमी फीडिंग की शुरुआत, बेडसाइड ग्लूकोज की जांच या SMBG के साथ घर पर नज़र रखे जाने के साथ प्रारंभिक प्रीस्क्रीनिंग करना व्यावहारिक है (विशेष स्थिति सेक्शन 9.6 देखें)। CFRD का निदान करने के लिए SMBG पर्याप्त रूप से सटीक नहीं है, और SMBG द्वारा उच्च जोखिम के रूप में पहचाने गए व्यक्तियों में बाद में प्रयोगशाला स्क्रीनिंग होनी चाहिए।

### 9.5 CGM

CGM को CF वाले लोगों में मान्य किया गया है और आम तौर पर इंसुलिन-उपचारित CFRD वाले व्यक्तियों में ग्लूकोज की निगरानी के लिए उपयोगी माना जाता है, जहाँ यह सुरक्षित और असरदार इंसुलिन थेरेपी का मार्गदर्शन करने में मदद कर सकता है।<sup>12</sup> PwCF में जिन्हें डायबिटीज़ नहीं है और/या CFRD का निदान स्थापित करने में इसकी भूमिका कम स्पष्ट है। CGM द्वारा कैप्चर की गई ग्लूकोज असामान्यताएं CF में आम हैं, जिनमें बहुत छोटे बच्चे भी शामिल हैं<sup>146,147</sup>; हालांकि, अभी तक स्क्रीनिंग या डायबिटीज़ के निदान के लिए सीजीएम का उपयोग करने के लिए स्थापित मानदंड नहीं हैं।<sup>121,142</sup> पूर्वव्यापी और क्रॉस-सेक्शनल एकल केंद्र अध्ययनों ने सीजीएम पर ग्लूकोज असामान्यताओं को OGTT पर  $\beta$ -सेल डिसफ़ंक्शन,<sup>121</sup> वजन में गिरावट,<sup>125</sup> निचले फेफड़ों के कार्य,<sup>146,148</sup> और बढ़े हुए इंप्लेमेंटरी मार्करों के साथ जोड़ा है।<sup>149</sup> हालांकि, डायबिटीज़ के निदान से पहले रक्त ग्लूकोज सांद्रता में आंतराधिक उन्नयन के उपचार के लाभों का समर्थन करने के लिए बड़े बहु-केंद्र अध्ययनों के साक्ष्य की कमी है। अभी के लिए, सीजीएम को इंसुलिन खुराक समायोजन के लिए एक उपयोगी उपकरण माना जाना चाहिए और व्यक्तियों को हाइपोग्लाइसीमिया के प्रति सचेत करना चाहिए, हालांकि, सीजीएम मानदंड का उपयोग CFRD की जांच या निदान के लिए या पल्मोनरी फ़ंक्शन और वजन में कमी के उच्च जोखिम वाले व्यक्तियों की पहचान करने के लिए अतिरिक्त अध्ययन ज़रूरी है।

### 9.6 नई शुरुआत CFRD के लिए बढ़े हुए जोखिम से जुड़ी स्थितियाँ

11-36% की व्यापकता दर के साथ T2DM के लिए जोखिम वाले लोगों की तुलना में PwCF में गर्भकालीन डायबिटीज़ गर्भावस्था में पहले विकसित हो सकता है।<sup>19,150,151</sup> पहले से मौजूद डायबिटीज़ के लिए OGTT स्क्रीनिंग गर्भावस्था की शुरुआत से पहले या तुरंत बाद की जानी चाहिए, और गर्भावस्था के डायबिटीज़ के लिए स्क्रीनिंग पहली और दूसरी तिमाही के अंत में करने की सलाह दी जाती है।<sup>5</sup>

अतिरिक्त उच्च-जोखिम वाली स्थितियों में ग्लूकोज पर नज़र रखने (SMBG और/या CGM द्वारा) की सिफारिश की जाती है, जिसमें फुफ्फुसीय उत्तेजना शामिल होती है जिसमें अंतःशिरा एंटीबायोटिक्स के लिए अस्पताल में दाखिल होने, गैस्ट्रोस्टॉमी ट्यूब फीडिंग की शुरुआत, प्रणालीगत ग्लुकोकोर्टिकोइड्स का

उपयोग, और अंग प्रत्यारोपण की आवश्यकता होती है। सुझाव दिया जाता है कि अस्पताल में भर्ती होने के पहले 48 घंटों के लिए उपवास और 2-घंटे के भोजन के बाद के ग्लूकोज के स्तर की निगरानी की जाए। CFRD के निदान की पुष्टि तब होती है जब फास्टिंग BG  $\geq 126$  mg/dL ( $\geq 7$  mmol/L) या भोजन के 2-घंटे बाद BG  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) का पता चलता है और कम से कम 48 घंटे तक, 2 या अधिक बढ़ी हुई BGL वैल्यूज के साथ बना रहता है। गैस्ट्रोस्टॉमी ट्यूब फीडिंग की शुरुआत के समय और फिर मासिक रूप से मध्य और तत्काल पोस्ट-फीडिंग BGL के साथ एंटरल फीड पर PwCF की जांच की जानी चाहिए। CFRD का निदान तब किया जाता है जब 2 अलग-अलग दिनों में मध्य या भोजन के बाद के BGL  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) होते हैं। प्रत्यारोपण परिणामों के लिए लक्ष्य सीमा में ग्लूकोज वैल्यूज को बनाए रखने के महत्व को देखते हुए, प्रत्यारोपण से 6 महीने पहले OGTT के साथ CFRD स्क्रीनिंग की सिफारिश की जाती है।<sup>5</sup> पोस्ट-प्रत्यारोपण, बेडसाइड BGL की तत्काल निगरानी महत्वपूर्ण है, विशेष रूप से ग्लूकोकार्टिकोइड्स और अन्य इम्यूनोसप्रेसिव एजेंटों के साथ डायबिटीज़ के बढ़ते जोखिम को देखते हुए।<sup>152,153</sup> प्लाज़्मा ग्लूकोज मापन के साथ SMBG द्वारा कैप्चर की गई बढ़त को सत्यापित करने की अनुशंसा की जाती है।

## 9.7 अतिरिक्त परिदृश्य

### 9.7.1 अग्राशयी पर्याप्त सी.एफ...

PI वाले व्यक्तियों की तुलना में PS वाले व्यक्तियों में CFRD के विकास का जोखिम कम होता है।<sup>154</sup> एक्सोक्राइन दोषों की उपस्थिति को इंसुलिन सावी दोषों<sup>8,37</sup> और इसलिए CFRD के जोखिम को बढ़ाने के लिए दिखाया गया है। इस कम जोखिम को देखते हुए, खास तौर पर सामान्य 2-घंटे के ग्लूकोज के साथ, सामान्य ग्लूकोज टॉलरेंस वाले PS व्यक्तियों के लिए यह उचित होगा कि वे हर 3-5 साल में OGTT स्क्रीनिंग की आवृत्ति को कम करें।

### 9.7.1 टाइप 1 डायबिटीज़ के लिए मूल्यांकन

CF वाले व्यक्ति भी T1D को समान जोखिम के साथ विकसित कर सकते हैं जैसा कि सामान्य जनसंख्या में देखा जाता है।<sup>155</sup> इसलिए, आइलेट स्वप्रतिपिंडों के साथ उन परिदृश्यों में T1D के लिए स्क्रीनिंग की सिफारिश की जाती है जहां व्यक्ति T1D के लिए जोखिम वाले कारकों के साथ उपस्थित हो सकते हैं, जिनमें शामिल हैं: नई शुरुआत डायबिटीज़ < 10 वर्ष की आयु, स्व-प्रतिरक्षित बीमारियों का सह-अस्तित्व या पहली डिग्री के रिश्तेदारों में स्व-प्रतिरक्षा का पारिवारिक इतिहास,<sup>156</sup> उच्चतर शुरुआत में इंसुलिन की ज़रूरत, DKA का विकास, या कीटोन्स की मौजूदगी।

### 9.7.2 CFRD स्क्रीनिंग का भविष्य और CFTR मॉड्युलेटर्स का प्रभाव

CFRD की घटना और व्यापकता पर CFTR न्यूनाधिक चिकित्सा के प्रभाव अनिश्चित रहते हैं। इवकैफ्टर की शुरुआत के 5 साल बाद UK और US से रजिस्ट्री अध्ययन ने CFTR मॉड्युलेटर के साथ अनुपचारित लोगों के सापेक्ष CFRD के कम प्रसार का सुझाव दिया है।<sup>51</sup> हालांकि, CFTR मॉड्युलेटर भी वजन और BMI को भी बढ़ाता है<sup>102</sup>, जो इंसुलिन प्रतिरोध के जोखिम को भी बढ़ा सकता है। व्यापक CF आबादी के लिए ट्रिपल-कॉम्बिनेशन-थेरेपी CFTR मॉड्युलेटर की हालिया शुरुआत के साथ, CFRD की महामारी विज्ञान पर दीर्घकालिक प्रभाव निर्धारित करने के लिए संभावित अध्ययन की आवश्यकता है।

## 10 CFRD का उपचार

### 10.1 चिकित्सा पोषण चिकित्सा

CFRD वाले व्यक्तियों के लिए आहार की सिफारिशें T1D या T2D (तालिका 4)

वाले व्यक्तियों के लिए बहुत अलग हैं, क्योंकि उनकी ज़रूरतें बहुत अलग हैं, और क्योंकि वे हृदय रोग के लिए कम जोखिम में हैं।<sup>157</sup> PwCF की आवश्यकता, CFRD वाले लोगों सहित, एक उच्च कैलोरी, उच्च नमक, उच्च वसा वाला आहार। कैलोरी प्रतिबंध लगभग कभी भी उचित नहीं होता (हालांकि इसे हल्के CF म्यूटेशन वाले वृद्ध व्यक्तियों में माना जा सकता है जो अधिक वजन वाले हैं, और वर्तमान में असामान्य हैं, लेकिन उभरते हुए, PwCF के समूह जो मोटे हैं)। रोज़ाना कई इंजेक्शन या इंसुलिन पंप थेरेपी लेने वाले व्यक्तियों के लिए, भोजन से पहले इंसुलिन की खुराक निर्धारित करने के लिए कार्बोहाइड्रेट की गणना उपयोगी होती है। चीनी वाले मीठे पेय आम तौर पर नहीं लिए जाने चाहिए। हालांकि CFRD वाले कुछ लोग इसका उपयोग करते हैं,<sup>158</sup> लेकिन केवल पोषण प्रबंधन (इंसुलिन/चिकित्सा उपचार के बिना) की सिफारिश नहीं की जाती।

### 10.2 इंसुलिन थेरेपी

इंसुलिन की कमी VFRD की प्राथमिक पैथोलॉजिकल विशेषता है, और इसलिए इंसुलिन प्रतिस्थापन अनुशंसित चिकित्सा उपचार है।<sup>5</sup>

**तालिका 4.** CFRD के लिए आहार अनुशंसाएँ<sup>1a</sup>

<b>कैलोरी</b>	कम वजन को रोकने के लिए मानक आवश्यकताएं आयु और लिंग के लिए सामान्य कैलोरी सेवन का 120-150% हैं <sup>a</sup>
<b>वसा</b>	कुल ऊर्जा का 40%
<b>कुल कार्बोहाइड्रेट</b>	कुल ऊर्जा का 45-50%
<b>प्रोटीन</b>	एक गैर-CF व्यक्ति के लिए सन्दर्भ सेवन का 200%
<b>लवण</b>	आवश्यकता में वृद्धि: अप्रतिबंधित सेवन

संक्षेपाक्षर CF, सिस्टिक फाइब्रोसिस; CFRD, सिस्टिक फाइब्रोसिस संबंधित डायबिटीज़; HEMT, अत्यधिक असरदार CFTR मॉड्युलेटर थेरेपी  
 a यह सिफारिश HEMT पर होने वाले व्यक्तियों में उस आबादी में अधिक वजन बढ़ने की वजह से बदल सकती है।

इंसुलिन थेरेपी फेफड़ों के कार्य को स्थिर करती है और CFRD वाले व्यक्तियों में पोषण की स्थिति में सुधार करती है।<sup>22,159</sup> इंसुलिन थेरेपी के सामान्य सिद्धांत तालिका 5 में प्रस्तुत किए गए हैं। जब ये व्यक्ति स्वास्थ्य की अपनी आधारभूत स्थिति में होते हैं, तो अंतर्जात इंसुलिन साव (किशोरों और वयस्कों दोनों में < 0.5-0.8 units/kg/d की औसत इंसुलिन खुराक) की निरंतरता के कारण इंसुलिन की आवश्यकताएं मामूली होती हैं।<sup>160,161</sup> जब इंसुलिन साव कम हो जाता है, तो वे आखिरकार फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया विकसित कर सकते हैं, और सामान्यतः बेसल-बोलस थेरेपी के साथ इंसुलिन पंप के साथ या लंबे समय से क्रिया करने वाले बेसल इंसुलिन और रैपिड-एक्टिंग इंसुलिन के तालमेल से उनका उपचार किया जाता है। हाइपरग्लेसीमिया फास्टिंग के बिना CFRD से ग्रसित व्यक्तियों में, क्रोनिक वजन के घटाने को विपरीत करने के लिए CFRD परीक्षण में प्रीमिल रैपिड-एक्टिंग इंसुलिन का प्रदर्शन किया गया था और अब इसे मानक देखभाल माना जाता है।<sup>22</sup> कुछ युवाओं (विशेष रूप से वे जो दिन में कई बार मामूली मात्रा में कार्बोहाइड्रेट का सेवन करते हैं) का अकेले बेसल इंसुलिन थेरेपी से सफलतापूर्वक इलाज किया जा सकता है।

### 10.2.1 एडवांस डायबिटीज़ टेक्नोलॉजी

इंसुलिन पंप तीव्रता से या कम क्रिया करके इंसुलिन का निरंतर त्वचा के नीचे जलसेक प्रदान करते हैं। उन्हें बिना CGM के इस्तेमाल किया जा सकता है या CGM के साथ शामिल किया जा सकता है या तो एक खुले लूप में (व्यक्ति पंप में ग्लूकोज वैल्यूज में प्रवेश करता है), आंशिक बंद लूप (एक पंप एल्गोरिथम कुछ स्थितियों में इंसुलिन को स्वायत्तता से बढ़ाता और घटाता है) या हाइब्रिड बंद लूप (एल्गोरिथम न्यूनतम यूज़र इनपुट के साथ लगभग पूर्ण रूप से इंसुलिन की खुराक पर नियंत्रण रखता है)। ये उपकरण T1D वाले बच्चों, युवाओं और वयस्कों

की देखभाल में क्रांति लाए हैं। अधिक जानकारी के लिए डायबिटीज टेक्नोलॉजीज पर ISPAD 2022 आम सहमति दिशानिर्देश अध्याय 16: इंसुलिन डिलीवरी देखें।

CGM के बिना इंसुलिन पंप थेरेपी छोटे अध्ययनों में बेहतर ग्लाइसेमिक प्रबंधन और दुबले-पतले शरीर के द्रव्यमान से जुड़ी हुई है, और अधिकतर CFRD से ग्रसित लोगों में भोजन और सैक्स के बेहतर कवरेज के लिए द्वितीयक होती है।<sup>162</sup> CFRD से ग्रसित किशोरों और वयस्कों के एक छोटे से अध्ययन में पाया गया कि सीजीएम के साथ खुले लूप से आंशिक बंद लूप में संक्रमण

हाइपोग्लाइसीमिया में बढ़त के बिना लक्ष्य सीमा में प्रतिशत समय में बढ़त से सम्बद्ध था।<sup>163</sup> CFRD वाले 3 व्यक्तियों में एक बंद लूप डिवाइस की जांच करने वाले एक पायलट अध्ययन में औसत ग्लूकोज (संभवतः छोटे आकार की वजह से) में कुछ कम महत्वपूर्ण सुधार हुआ था, लेकिन उपचार की संतुष्टि में अहम सुधार और उपचार के बोझ में कमी आई थी।<sup>164</sup> हालांकि, बंद लूप इंसुलिन पंप थेरेपी के उपयोग को और ज़्यादा मूल्यांकित करने के लिए अध्ययन प्रगति पर है ([clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258853](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03258853))। जबकि T1D की तरह CFRD में इन उपकरणों के उपयोग के लिए साक्ष्य की डिग्री नहीं है, मौजूदा डेटा

**तालिका 5.** CFRD में इंसुलिन थेरेपी के सिद्धांत।

<b>सामान्य सिद्धांत</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>सामान्यतः CFRD ग्रसित व्यक्ति जब अपने स्वास्थ्य की सामान्य स्थिति में होते हैं, तो उन्हें 0.5 से 0.8 यूनिट इंसुलिन प्रति किलो शरीर के वजन प्रतिदिन की ज़रूरत पड़ती है। तनाव, बीमारी, प्रणालीगत ग्लूकोकोर्टिकोइड उपयोग के समय या युवावस्था के दौरान काफी ज़रूरत पड़ सकती है।</li> <li>इंसुलिन की कमी के कैटाबोलिक असर की वजह से, लक्ष्य यह है कि व्यक्ति को उतना ही इंसुलिन दिया जाए जितना हाइपोग्लाइसीमिया के बिना सुरक्षित तौर पर बर्दाश्त किया जा सकता है।</li> <li>व्यक्ति की जीवन शैली के लिए उपयुक्त होने वाले इंसुलिन कार्यक्रम को चुनें जो उनके CF प्रबंधन की ज़रूरत को पूरा करता हो।</li> </ul>
<b>बेसल इंसुलिन</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>सामान्यतः लक्ष्य लगभग 0.25 U प्रति किलो शरीर वजन प्रति 24 घंटे है; इसकी शुरुआत आधे से करें और फास्टिंग ग्लूकोज के स्तर के आधार पर ऊपर की तरफ एडजस्ट करें।</li> </ul>
<b>भोजन का कवरेज</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>खपत हो चुके कार्बोहाइड्रेट के हर एक 15 ग्राम के लिए एक सामान्य शुरुआती खुराक 0.5 से 1 U तीव्र-क्रिया करने वाला इंसुलिन है। आधा यूनिट देने वाले इंसुलिन पेन या सिरिज की ज़रूरत पड़ सकती है।</li> <li>खाने के बाद 2-घंटे के BGL लक्ष्यों को पाने के लिए खुराक को 0.5 यू प्रति 15 ग्राम कार्बोहाइड्रेट की वृद्धि से एडजस्ट किया जाता है।</li> <li>काफी कम उम्र के लोगों या उन लोगों के लिए जो इस बारे में अनिश्चित हैं कि वे मतली या गैस्ट्रोपेरेसिस की वजह से क्या खाएंगे, भोजन के ठीक बाद खुराक देने की ज़रूरत पड़ सकती है (हालांकि पहले हमेशा बेहतर होता है, यदि संभव हो तो, भोजन के बाद हाइपरग्लेसीमिया को कम करने के लिए ऐसा किया जाए)।</li> <li>फास्टिंग हाइपरग्लेसीमिया के गैर CFRD वाले व्यक्तियों को अकेले या केवल बेसल इंसुलिन के साथ या दोनों के साथ प्रबंधित किया जा सकता है (यह खाने की आदतों सहित व्यक्तिगत कारकों पर निर्भर करता है)।</li> </ul>
<b>सुधार की खुराक (संवेदनशीलता)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>प्रोमील सुधार आम तौर पर 8.3 mmol/L (150 mg/dL) से ऊपर प्रत्येक 2.8 mmol/L (50 mg/dL) के लिए 0.5 से 1 U रैपिड-एक्टिंग इंसुलिन पर शुरु किया जाता है और आवश्यकता के अनुसार एडजस्ट किया जाता है।</li> </ul>
<b>ड्रिप फीडिंग का ओवरनाइट कवरेज</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ओवरनाइट एंटरल (ड्रिप) फीडिंग: नियमित/घुलनशील इंसुलिन की एकमात्र खुराक के साथ-साथ मध्यवर्ती इंसुलिन न्यूट्रल प्रोटेामाइन हेगेडोर्न (NPH) या डिटेमिर के तालमेल से 8-घंटे के आहार को देकर उपचार किया जा सकता है। नियमित इंसुलिन भोजन के पहले आधे भाग और दूसरे भाग में NPH को शामिल करता है। इंसुलिन डिटेमिर के साथ 12 घंटे के फीड को कवर किया जा सकता है। प्रारंभिक खुराक: भोजन में कुल ग्राम कार्बोहाइड्रेट की गणना करें, इंसुलिन से कार्बोहाइड्रेट अनुपात (आम तौर पर 0.5-1 यूनिट प्रति 15 ग्राम) के आधार पर कुल इंसुलिन खुराक निर्धारित करें और इसमें से आधा नियमित और आधा एनपीएच इंसुलिन के रूप में 8 घंटे के लिए दें या 12 घंटे के फीड के लिए डिटेमिर के रूप में फ्रीड या खुराक का 100% दें।</li> <li>भोजन के 4 घंटे के BGL का उपयोग नियमित इंसुलिन खुराक को एडजस्ट करने के लिए किया जाता है और भोजन के आखिर में NPH इंसुलिन खुराक को एडजस्ट करने के लिए किया जाता है। यदि डिटेमिर का उपयोग किया जाता है, तो फ्रीड के अंत में BGL का उपयोग इंसुलिन खुराक को एडजस्ट करने के लिए किया जाता है। सुधार के लिए शुरुआत में कभी-कभी तीव्रता से काम करने वाले इंसुलिन की भी ज़रूरत होती है।</li> <li>इसे "लंबे भोजन" के रूप में सोचें। यह बेसल इंसुलिन की जगह नहीं ले सकता है और यह इंसुलिन व्यक्तियों को केवल तब लेना चाहिए जब वे रात भर भोजन कर चुके होते हैं।</li> </ul>
<b>संसाधन की कमी वाली सेटिंग में सीमित देखभाल</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>जब एनालॉग इंसुलिन उपलब्ध नहीं होता, तो CFRD के इलाज के लिए NPH (आइसोफेन) इंसुलिन और नियमित/घुलनशील इंसुलिन का उपयोग किया जा सकता है, लेकिन भोजन के बाद देर से होने वाले हाइपोग्लाइसीमिया से बचने के लिए सावधानी बरतने की ज़रूरत है। एक संभावित कार्यक्रम सोने के समय NPH इंसुलिन है, और एक व्यक्ति में नाश्ते, दोपहर के भोजन और रात के खाने के साथ नियमित इंसुलिन है, जो एक दिन में तीन भोजन और तीन सैक्स खा रहा है।</li> <li>MDI के लिए NPH/नियमित इंसुलिन का उपयोग करते समय कुल दैनिक खुराक (TDD) का 2/3 सुबह में दिया जाता है, जिसमें से 2/3 NPH और 1/3 नियमित इंसुलिन होता है। TDD का अन्य 1/3 शाम को, आधा NPH के रूप में और आधा नियमित रूप से दिया जाता है। TDD की गणना उपर्युक्त सामान्य सिद्धांतों में सूचीबद्ध के रूप में की जाती है। NPH 8 घंटे तक रहता है और 4 घंटे में चरम पर होता है। इसलिए, जिस व्यक्ति को NPH से उपचारित किया जाता है, उसे दोपहर का भोजन करना चाहिए और सोने के समय उचित नाश्ता करना चाहिए, या वे गंभीर हाइपोग्लाइसीमिया के लिए काफी जोखिम में होते हैं।</li> <li>संसाधन-कम सेटिंग्स में BG मॉनिटरिंग टेस्ट स्ट्रिप्स की अक्सर सीमित उपलब्धता होती है। लक्ष्य जितनी बार हो सके उतनी बार टेस्ट करना है, जो फास्टिंग के समय से भोजन के बाद 2 घंटे तक बदलता रहता है, प्रतिनिधि का सैपल लेना है ताकि यह पता किया जा सकेगी इंसुलिन की खुराक कितनी अच्छी तरह से काम कर रही है।</li> </ul>

संक्षेपाक्षर: CF, सिस्टिक फाइब्रोसिस; CFRD, सिस्टिक फाइब्रोसिस संबंधित डायबिटीज; NPH, न्यूट्रल प्रोटेामाइन हेगेडोर्न इंसुलिन

इंगित करता है कि जहां उपलब्ध हो वहां एडवांस डायबिटीज़ टेक्नोलॉजी के उपयोग से वास्तविक लाभ होने की संभावना है।

### 10.2.2 कम लागत वाली व्यवस्था

CFRD में सफलता के साथ कंबाईंड न्यूट्रल प्रोटीनोमाइन हेगैडोन (NPH) और नियमित इंसुलिन रेजिमेंस का इस्तेमाल किया गया है। प्रमुख नुकसान यह है कि NPH नियमित कार्यक्रम इन्फ्लेक्सिबल हैं जो PwCF के लिए समस्याग्रस्त है जिनके वेरिबल भूख है। PwCFRD में एक छोटा सा अध्ययन किया गया है जिसमें NPH की एक खुराक की तुलना 19 विषयों में एक क्रॉसओवर अध्ययन में ग्लार्गिन इंसुलिन की एक खुराक से की गई है जिसमें ग्लार्गिन के साथ तेजी से BG स्तरों में अधिक वजन बढ़ना और कमी पाई गई।<sup>165</sup> डायबिटीज़ विशिष्ट उपचारों तक पहुंचने में असमर्थ होने पर भी पर्याप्त पोषण समर्थन बनाए रखना अहम है और हाइपरग्लेसीमिया के इलाज के प्रयास में आहार पर रोक नहीं लगाई जानी चाहिए। CF-विशिष्ट पोषण संबंधी दिशानिर्देशों का यथासंभव पालन किया जाना चाहिए, हालांकि कम पोषण मूल्य वाले सादे उच्च चीनी खाद्य पदार्थों को सीमित करना उचित है।

### 10.3 गैर-इंसुलिन उपचार

दिशानिर्देशों ने अभी तक CFRD के इलाज के लिए मौखिक डायबिटीज़ एजेंटों की सिफारिश नहीं की। यह न केवल CFRD में इंसुलिन के महत्व के कारण है, बल्कि अन्य डायबिटीज़ चिकित्सा के उपयोग की सिफारिश करने के लिए अपर्याप्त डेटा,<sup>166</sup> और दुष्प्रभाव भी चिंतनीय है। नया डेटा अच्छी तरह से परिभाषित परिस्थितियों में गैर-इंसुलिन दवाओं के इस्तेमाल को सपोर्ट करता है।<sup>167,168</sup> हालांकि, नैदानिक अभ्यास को निर्देशित करने के लिए क्षेत्र में सीमित संख्या में अध्ययन हैं।

CFRDT ट्रायल<sup>22</sup> ने वयस्क PwCF को IGT या CFRD के साथ हाइपरग्लेसीमिया उपवास के बिना भोजन से पहले इंसुलिन एस्पार्ट, ओरल इंसुलिन सीक्रेटागॉग रेपाग्लिनाइड, या ओरल प्लेसिबो के कई रोजाना इंजेक्शन दिए। प्लेसिबो आर्म में BMI उप-इष्टतम बना रहा, अस्थायी रूप से रेपाग्लिनाइड आर्म में बढ़त हुई और इंसुलिन आर्म में निरंतर बढ़त देखी गई। इसके विपरीत, हाल ही के एक बहुकेंद्रीय यूरोपीय अध्ययन के परिणाम (CF वाले बच्चों और वयस्कों दोनों में नियमित इंसुलिन और रेपाग्लिनाइड के कई दैनिक इंजेक्शनों की तुलना) में HbA1c, BMI, फेफड़ों के कार्य, या 2 वर्षों के बाद प्रतिकूल घटनाओं में कोई अंतर नहीं पाया गया।<sup>167</sup> इन परिणामों का सावधानी से वर्णन किया जाना चाहिए।<sup>169</sup> दोनों RCT में<sup>167,170</sup> ड्रॉप-आउट दर उच्च थी (12 महीनों में लगभग 20%), इंसुलिन की खुराक की रिपोर्ट नहीं की गई<sup>170</sup> या परिवर्तनशील<sup>167</sup> थी और इंसुलिन के उपचारित आर्म के परिणाम अपर्याप्त खुराक और इंसुलिन के उप-इष्टतम उपयोग से प्रतिकूल रूप से असर पड़ सकता है। हालिया कोक्रेन समीक्षा से निष्कर्ष निकाला गया कि अभी तक इस बात के निर्णायक साक्ष्य नहीं थे कि मौजूदा समय में CFRD में किसी अन्य उपचार पर किसी भी एजेंट का एक अलग लाभ है।<sup>168</sup>

हालांकि, गैर-इंसुलिन उपचारों के साथ स्वीकार्य सैद्धांतिक चिंताएं हैं। यह संभव है कि इंसुलिन स्रावी  $\beta$ -कोशिकाओं के नुकसान को तेज कर सकते हैं यदि वे पहले से ही तनाव में हैं।<sup>171</sup> एजेंट जो इंसुलिन प्रतिरोध को कम करते हैं, CFRD में प्रभावी होने की संभावना नहीं है, क्योंकि इंसुलिन प्रतिरोध CFRD का प्राथमिक एटियोलॉजी नहीं है, हालांकि HEMT थेरेपी के साथ मोटापे की दर में वृद्धि जारी रहने पर यह संभावित रूप से बदल सकता है। इसके अलावा, वर्तमान में उपलब्ध इंसुलिन सेंसिटाइज़र गैस्ट्रोइंटेस्टाइनल साइड इफेक्ट्स (मेटफॉर्मिन) और ऑस्टियोपोरोसिस (थियाजोलिडाइनेडियोन्स) के कारण CF आबादी में खास तौर पर अस्वीकार्य हो सकते हैं, जिसके लिए PwCF पहले से ही बढ़े हुए जोखिम में हैं। ग्लूकागोन-जैसे पेप्टाइड-1 (GLP-1) एगोनिस्ट या डाइपेटिडाइल पेप्टिडेज़-4 (DPP-4) इन्हिबिटर जैसे इंक्रीटिन मिमिक एजेंटों के चल रहे अध्ययन (NCT01851694) हैं और छोटे अध्ययन बताते हैं कि PwCF में ग्लूकोज टॉलरेंस के साथ GLP-1 एगोनिस्ट इंसुलिन स्राव को बढ़ाते हैं।<sup>172</sup>

हालांकि असामान्य ग्लूकोज सहिष्णुता के साथ अग्राशयी अपर्याप्त PwCF में आइलेट फ़ंक्शन पर सिटग्लिटिन (एक DPP-IV अवरोधक) के प्रभाव पर एक RCT ने भोजन से संबंधित ग्लूकोज रिसाव या इंसुलिन प्रतिक्रिया में कोई सुधार नहीं पाया गया।<sup>173</sup>

### 10.4 असामान्य ग्लूकोज सहिष्णुता के साथ PwCF का उपचार

छोटे, अनियंत्रित अध्ययनों से पता चलता है कि IGT वाले व्यक्ति इंसुलिन थेरेपी से लाभान्वित हो सकते हैं।<sup>159,174-176</sup> हालांकि, डायबिटीज़ के निदान के बिना PwCF के लिए इंसुलिन थेरेपी के लाभों पर कोई निश्चित डेटा नहीं है। इसकी पहचान एक उच्च प्राथमिकता वाले शोध प्रश्न,<sup>5</sup> और संयुक्त राज्य अमेरिका और ऑस्ट्रेलिया में दो बड़े अध्ययनों ("CF-IDEA Trial" [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): के रूप में की गई है: NCT01100892 और "प्री-डायबिटिक सिस्टिक फाइब्रोसिस मरीजों में प्रोटीन टर्नओवर पर इंसुलिन थेरेपी का प्रभाव" [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov): NCT02496780) इस मुद्दे को हल करने के लिए प्रगति पर काम चल रहा है।

छोटे, अनियंत्रित अध्ययन/मामले रिपोर्ट भी हैं जो सामान्य ग्लूकोज सहनशीलता वाले सीएफ बच्चों में ओरल इंसुलिन सीक्रेटागॉग टोलबुटामाइड के प्रभाव की रिपोर्ट करते हैं<sup>177</sup> जो बेहतर ग्लूकोज होमोस्टेसिस, रैखिक विकास और दुबला शरीर द्रव्यमान, और सल्फोनिल्यूरिया ग्लिपिज़ाइड को प्रकट करते हैं,<sup>178</sup> जिसमें A1C में सुधार और यूरिनरी ग्लूकोज में कमी देखी गई है लेकिन BMI में कोई बदलाव नहीं देखी गई।

## 11. CF के साथ लोगों के जीवन की गुणवत्ता और परिप्रेक्ष्य

CFRD का निदान उपचार की मांगों को बढ़ाकर पहले से ही जटिल स्थिति के चिकित्सा प्रबंधन को जटिल बनाता है, और HEMT के कारण स्पष्ट रूप से बेहतर फेफड़े के कार्य वाले व्यक्तियों के लिए प्रबंधन करने के लिए उनकी प्राथमिक पुरानी बीमारी बन सकती है।

साहित्य HRQoL पर CFRD के असंगत प्रभावों की रिपोर्ट करता है। एक टियर्नी और अन्य (2008) एक अध्ययन में हाइपोग्लाइसीमिया की समान दरों के बावजूद T1D की तुलना में CFRD में हाइपोग्लाइसीमिया के कारण HRQoL में कोई अंतर नहीं पाया गया।<sup>179</sup> इसी तरह हेवरमैन्स और अन्य<sup>180</sup> को CFRD और उपचार के बोझ के बीच कोई संबंध नहीं मिला और डिल और अन्य ने पाया कि CFRD HRQoL का एक अहम अनुमान लगाने वाला नहीं है।<sup>181</sup> इसके विपरीत, क्रांग आदि अलग-अलग ग्लाइसेमिक पैटर्न और उपचार के बोझ के बीच अहम नकारात्मक जुड़ाव की पहचान की, बिगड़ते ग्लाइसीमिया के साथ उपचार का बोझ बढ़ा है।<sup>182</sup> इसके अतिरिक्त, एबट आदि<sup>183</sup> ने 12-वर्ष की अवधि में 14-48 वर्ष की आयु के 234 प्रतिभागियों को फॉलो किया और पाया कि HRQoL डोमेन के आधे से अधिक के लिए CFRD निदान अहम था। इन व्यक्तियों में मानसिक स्वास्थ्य पर दूसरी पुरानी बीमारी के अतिरिक्त प्रभाव और प्रबंधन और जीवन की गुणवत्ता पर दबाव का आकलन करने के लिए अतिरिक्त बड़े पैमाने पर देशांतरीय अध्ययन की ज़रूरत है। बहरहाल, प्रदाताओं को CFRD वाले व्यक्तियों की समग्र भलाई पर निदान के संभावित नकारात्मक प्रभावों के प्रति जागरूक रहना चाहिए।

## सन्दर्भ

1. Ibarra-Gonzalez I, Campos-García FJ, Herrera-Perez LDA, et al. Newborn cystic fibrosis screening in southeastern Mexico: Birth prevalence and novel CFTR gene variants. *J Med Screen*. Sep 2018;25(3):119-125. doi:10.1177/0969141317722808
2. Chamnan P, Shine BS, Haworth CS, Bilton D, Adler AI. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):311-6. doi:10.2337/dc09-1215
3. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 2000;162(3 Pt 1):891-5. doi:10.1164/ajrccm.162.3.9904075
4. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 15 2015;191(2):194-200. doi:10.1164/rccm.201403-0576OC
5. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. Dec 2010;33(12):2697-708. doi:33/12/2697 [pii]10.2337/dc10-1768
6. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ*. Sep 9 1995;311(7006):655-9.
7. Chan CL, Hope E, Thurston J, et al. Hemoglobin A1c Accurately Predicts Continuous Glucose Monitoring-Derived Average Glucose in Youth and Young Adults With Cystic Fibrosis. *Diabetes Care*. Jul 2018;41(7):1406-1413. doi:10.2337/dc17-2419
8. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. May 1991;118(5):715-23. doi:10.1016/s0022-3476(05)80032-0
9. Wooldridge JL, Szczesniak RD, Fenchel MC, Elder DA. Insulin secretion abnormalities in exocrine pancreatic sufficient cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Nov 2015;14(6):792-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.02.009
10. Moreau F, Weiller MA, Rosner V, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. *Horm Metab Res*. Jul 2008;40(7):502-6. doi:10.1055/s-2008-1062723
11. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med*. Jul 2004;21(7):691-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2004.01219.x
12. O'Riordan SM, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care*. Jun 2009;32(6):1020-2. doi:dc08-1925 [pii]10.2337/dc08-1925
13. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in cystic fibrosis: multicenter screening results based on current guidelines. *PLoS One*. 2013;8(12):e81545. doi:10.1371/journal.pone.0081545
14. Frohnert BI, Ode KL, Moran A, et al. Impaired fasting glucose in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Dec 2010;33(12):2660-4. doi:10.2337/dc10-0613
15. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. May 2007;30(5):1056-61. doi:10.2337/dc06-1576
16. Piona C, Volpi S, Zusi C, et al. Glucose Tolerance Stages in Cystic Fibrosis Are Identified by a Unique Pattern of Defects of Beta-Cell Function. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 25 2021;106(4):e1793-e1802. doi:10.1210/clinem/dgaa932
17. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. High variability in oral glucose tolerance among 1,128 patients with cystic fibrosis: a multicenter screening study. *PLoS One*. 2014;9(11):e112578. doi:10.1371/journal.pone.0112578
18. Sterescu AE, Rhodes B, Jackson R, et al. Natural history of glucose intolerance in patients with cystic fibrosis: ten-year prospective observation program. *J Pediatr*. Apr 2010;156(4):613-7. doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.019
19. Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. Aug 2005;106(2):367-75. doi:10.1097/01.AOG.0000172421.04007.74
20. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, et al. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: Prevalence, risk factors and outcome; Olesen et al. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):321-327. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.009
21. Foundation CF. 2020 Annual Data Report - Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021;
22. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. Sep 2009;32(9):1626-31. doi:10.2337/dc09-0586
23. Iannucci A, Mukai K, Johnson D, Burke B. Endocrine pancreas in cystic fibrosis: an immunohistochemical study. *Hum Pathol*. Mar 1984;15(3):278-84. doi:10.1016/s0046-8177(84)80191-4
24. Lohr M, Goertchem P, Nizze H, et al. CF associated islet changes may provide a basis for diabetes. *Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol*. 1989;414:179-185.
25. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 1996;81(3):1267-72. doi:10.1210/jcem.81.3.8772610
26. Bogdani M, Blackman SM, Ridaura C, Bellocq JP, Powers AC, Aguilar-Bryan L. Structural abnormalities in islets from very young children with cystic fibrosis may contribute to cystic fibrosis-related diabetes. *Sci Rep*. Dec 8 2017;7(1):17231. doi:10.1038/s41598-017-17404-z
27. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, et al. Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI Insight*. Apr 19 2018;3(8) doi:10.1172/jci.insight.98240
28. Hull RL, Gibson RL, McNamara S, et al. Islet Interleukin-1beta Immunoreactivity Is an Early Feature of Cystic Fibrosis That May Contribute to beta-Cell Failure. *Diabetes Care*. Apr 2018;41(4):823-830. doi:10.2337/dc17-1387
29. Gottlieb PA, Yu L, Babu S, et al. No relation between cystic fibrosis-related diabetes and type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes Care*. Aug 2012;35(8):e57. doi:10.2337/dc11-2327
30. Bismuth E, Laborde K, Taupin P, et al. Glucose tolerance and insulin secretion, morbidity, and death in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Apr 2008;152(4):540-5, 545 e1. doi:10.1016/j.jpeds.2007.09.025
31. Holl RW, Wolf A, Thon A, et al. Insulin resistance with altered secretory kinetics and reduced proinsulin in cystic fibrosis patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Aug 1997;25(2):188-93. doi:10.1097/00005176-199708000-00010
32. Lannig S, Thorsteinsson B, Pociot F, et al. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: genetic and immunological markers. *Acta Paediatr*. Feb 1993;82(2):150-4. doi:10.1111/j.1651-2227.1993.tb12628.x
33. De Schepper J, Dab I, Derde MP, Loeb H. Oral glucose tolerance testing in cystic fibrosis: correlations with clinical parameters and glycosylated haemoglobin determinations. *European journal of pediatrics*. Apr 1991;150(6):403-6. doi:10.1007/bf02093718
34. Battezzati A, Mari A, Zazzeron L, et al. Identification of insulin secretory defects and insulin resistance during oral glucose tolerance test in a cohort of cystic fibrosis patients. *Eur J Endocrinol*. Jul 2011;165(1):69-76. doi:10.1530/EJE-10-1003
35. Hamdi I, Payne SJ, Barton DE, et al. Genotype analysis in cystic fibrosis in relation to the occurrence of diabetes mellitus. *Clinical genetics*. Apr 1993;43(4):186-9. doi:10.1111/j.1399-0004.1993.tb04445.x
36. Yi Y, Norris AW, Wang K, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2016;194(8):974-980. doi:10.1164/rccm.201512-25180C
37. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, et al. Reduced beta-Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. *Diabetes*. Jan 2017;66(1):134-144. doi:10.2337/db16-0394
38. Lannig S, Thorsteinsson B, Roder ME, Nerup J, Koch C. Insulin sensitivity and insulin clearance in cystic fibrosis patients with normal and diabetic glucose tolerance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Aug 1994;41(2):217-23.
39. Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes*. Aug 1994;43(8):1020-6. doi:10.2337/diab.43.8.1020
40. Hardin DS, LeBlanc A, Para L, Seilheimer DK. Hepatic insulin resistance and defects in substrate utilization in cystic fibrosis. *Diabetes*. May 1999;48(5):1082-7. doi:10.2337/diabetes.48.5.1082
41. Cucinotta D, De Luca F, Gigante A, et al. No changes of insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with different degrees of glucose tolerance: an epidemiological and longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. Mar 1994;130(3):253-8. doi:10.1530/eje.0.1300253
42. Colomba J, Boudreau V, Lehoux-Dubois C, et al. The main mechanism associated with progression of glucose intolerance in older patients with

- cystic fibrosis is insulin resistance and not reduced insulin secretion capacity. *J Cyst Fibros*. Jul 2019;18(4):551-556. doi:10.1016/j.jcf.2019.01.009
43. Kutney KA, Sandouk Z, Desimone M, Moheet A. Obesity in cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Dec 2021;26:100276. doi:10.1016/j.jcte.2021.100276
  44. Lam AN, Aksit MA, Vecchio-Pagan B, et al. Increased expression of anion transporter SLC26A9 delays diabetes onset in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. Jan 2 2020;130(1):272-286. doi:10.1172/JCI129833
  45. Segerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-Cell Transcriptome Profiling of Human Pancreatic Islets in Health and Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. Oct 11 2016;24(4):593-607. doi:10.1016/j.cmet.2016.08.020
  46. Baron M, Veres A, Wolock SL, et al. A Single-Cell Transcriptomic Map of the Human and Mouse Pancreas Reveals Inter- and Intra-cell Population Structure. *Cell Syst*. Oct 26 2016;3(4):346-360 e4. doi:10.1016/j.cels.2016.08.011
  47. Sun X, Yi Y, Xie W, et al. CFTR Influences Beta Cell Function and Insulin Secretion Through Non-Cell Autonomous Exocrine-Derived Factors. *Endocrinology*. Oct 1 2017;158(10):3325-3338. doi:10.1210/en.2017-00187
  48. Edlund A, Esguerra JL, Wendt A, Flodstrom-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. *BMC Med*. May 28 2014;12:87. doi:10.1186/1741-7015-12-87
  49. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Sep 13 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
  50. Kelly A, De Leon DD, Sheikh S, et al. Islet Hormone and Incretin Secretion in Cystic Fibrosis after Four Months of Ivacaftor Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Feb 1 2019;199(3):342-351. doi:10.1164/rccm.201806-10180C
  51. Volkova N, Moy K, Evans J, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):68-79. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.015
  52. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Sep 2020;19(5):712-716. doi:10.1016/j.jcf.2020.03.002
  53. Moheet A, Beisang D, Zhang L, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy fails to increase insulin secretion in F508del/F508del CF patients. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):333-338. doi:10.1016/j.jcf.2020.09.001
  54. Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros*. Mar 2021;20(2):205-212. doi:10.1016/j.jcf.2021.02.003
  55. Blackman SM, Hsu S, Ritter SE, et al. A susceptibility gene for type 2 diabetes confers substantial risk for diabetes complicating cystic fibrosis. *Diabetologia*. Sep 2009;52(9):1858-65. doi:10.1007/s00125-009-1436-2
  56. Aksit MA, Pace RG, Vecchio-Pagan B, et al. Genetic Modifiers of Cystic Fibrosis-Related Diabetes Have Extensive Overlap With Type 2 Diabetes and Related Traits. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1 2020;105(5)doi:10.1210/clinem/dgz102
  57. Blackman SM, Commander CW, Watson C, et al. Genetic modifiers of cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes*. Oct 2013;62(10):3627-35. doi:10.2337/db13-0510
  58. Derbel S, Doumague C, Hubert D, et al. Calpain 10 and development of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Jan 2006;5(1):47-51. doi:10.1016/j.jcf.2005.09.011
  59. Moran A, Milla C, Ducret R, Nair KS. Protein metabolism in clinically stable adult cystic fibrosis patients with abnormal glucose tolerance. *Diabetes*. Jun 2001;50(6):1336-43. doi:10.2337/diabetes.50.6.1336
  60. Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr*. Aug 2001;90(8):860-7.
  61. Braun AT, Merlo CA. Cystic fibrosis lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med*. Nov 2011;17(6):467-72. doi:10.1097/MCP.0b013e32834b8bdb
  62. Bradbury RA, Shirkhedkar D, Glanville AR, Campbell LV. Prior diabetes mellitus is associated with increased morbidity in cystic fibrosis patients undergoing bilateral lung transplantation: an 'orphan' area? A retrospective case-control study. *Intern Med J*. Jun 2009;39(6):384-8. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01786.x
  63. Belle-van Meerkerk G, van de Graaf EA, Kwakkel-van Erp JM, et al. Diabetes before and after lung transplantation in patients with cystic fibrosis and other lung diseases. *Diabet Med*. Aug 2012;29(8):e159-62. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03676.x
  64. Hadjiiladis D, Madill J, Chaparro C, et al. Incidence and prevalence of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis undergoing lung transplantation before and after lung transplantation. *Clin Transplant*. Dec 2005;19(6):773-8. doi:10.1111/j.1399-0012.2005.00420.x
  65. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. May 2005;146(5):681-7. doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.039
  66. Finkelstein SM, Wielinski CL, Elliott GR, et al. Diabetes mellitus associated with cystic fibrosis. *J Pediatr*. Mar 1988;112(3):373-7. doi:10.1016/s0022-3476(88)80315-9
  67. Rosenecker J, Hofler R, Steinkamp G, et al. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis: the impact of diabetes mellitus on pulmonary function and clinical outcome. *Eur J Med Res*. Aug 27 2001;6(8):345-50.
  68. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Sep 2005;28(9):2141-4. doi:10.2337/diacare.28.9.2141
  69. Sims EJ, Green MW, Mehta A. Decreased lung function in female but not male subjects with established cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. Jul 2005;28(7):1581-7. doi:10.2337/diacare.28.7.1581
  70. Kien CL, Zipf WB, Horswill CA, Denne SC, McCoy KS, O'Dorisio TM. Effects of feeding on protein turnover in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*. Oct 1996;64(4):608-14. doi:10.1093/ajcn/64.4.608
  71. Hardin DS, LeBlanc A, Lukenbaugh S, Para L, Seilheimer DK. Proteolysis associated with insulin resistance in cystic fibrosis. *Pediatrics*. Mar 1998;101(3 Pt 1):433-7. doi:10.1542/peds.101.3.433
  72. Moran A, Basu R, Milla C, Jensen MD. Insulin regulation of free fatty acid kinetics in adult cystic fibrosis patients with impaired glucose tolerance. *Metabolism*. Nov 2004;53(11):1467-72. doi:10.1016/j.metabol.2004.06.015
  73. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Apr 2007;6(2):101-9. doi:10.1016/j.jcf.2006.03.009
  74. Ntimbane T, Krishnamoorthy P, Huot C, et al. Oxidative stress and cystic fibrosis-related diabetes: a pilot study in children. *J Cyst Fibros*. Sep 2008;7(5):373-84. doi:10.1016/j.jcf.2008.01.004
  75. Suratwala D, Chan JS, Kelly A, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax*. Jul 2011;66(7):574-8. doi:10.1136/thx.2010.142141
  76. Hunt WR, Zughair SM, Guentert DE, et al. Hyperglycemia impedes lung bacterial clearance in a murine model of cystic fibrosis-related diabetes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Jan 1 2014;306(1):L43-9. doi:10.1152/ajplung.00224.2013
  77. Bengtson CD, He J, Kim MD, Salathe MA. Cystic Fibrosis-related Diabetes Is Associated with Worse Lung Function Trajectory despite Ivacaftor Use. *Am J Respir Crit Care Med*. Dec 1 2021;204(11):1343-1345. doi:10.1164/rccm.202104-1060LE
  78. Andersen HU, Lannig S, Pressler T, Laugesen CS, Mathiesen ER. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care*. Dec 2006;29(12):2660-3. doi:10.2337/dc06-0654
  79. Roberts R, Speight L, Lee J, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales -- a real eye opener. *J Cyst Fibros*. Mar 2015;14(2):282-4. doi:10.1016/j.jcf.2014.07.014
  80. Quon BS, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Smyth AR, Goss CH. Risk factors for chronic kidney disease in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Nov 15 2011;184(10):1147-52. doi:10.1164/rccm.201105-0932OC
  81. Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med*. May 8 2006;6:9. doi:10.1186/1471-2466-6-9
  82. Florea VG, Florea ND, Sharma R, et al. Right ventricular dysfunction in adult severe cystic fibrosis. *Chest*. Oct 2000;118(4):1063-8. doi:10.1378/chest.118.4.1063
  83. Perrin FM, Serino W. Ischaemic heart disease--a new issue in cystic fibrosis? *J R Soc Med*. Jul 2010;103 Suppl 1:S44-8. doi:10.1258/jrsm.2010.s11010
  84. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):139-145. doi:10.1016/j.jcf.2019.10.004

85. Gramegna A, Aliberti S, Contarini M, et al. Overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: An Italian multicenter cohort study. *J Cyst Fibros.* May 27 2021;doi:10.1016/j.jcf.2021.05.002
86. Logue C, Smith C, Nath N, Beynon J, Tofeek K, Brennan AL. Prevalence of hypertension in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2020;19:S40.
87. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Elastic aortic properties in cystic fibrosis adults without cardiovascular risk factors: A case-control study. *Echocardiography.* Jun 2019;36(6):1118-1122. doi:10.1111/echo.14375
88. Hull JH, Ansley L, Bolton CE, et al. The effect of exercise on large artery haemodynamics in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2011;10(2):121-7. doi:10.1016/j.jcf.2010.12.001
89. Figueroa V, Milla C, Parks EJ, Schwarzenberg SJ, Moran A. Abnormal lipid concentrations in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr.* Jun 2002;75(6):1005-11. doi:10.1093/ajcn/75.6.1005
90. Georgiopolou VV, Denker A, Bishop KL, et al. Metabolic abnormalities in adults with cystic fibrosis. *Respirology.* Jul 2010;15(5):823-9. doi:10.1111/j.1440-1843.2010.01771.x
91. Ishimo MC, Belson L, Ziai S, et al. Hypertriglyceridemia is associated with insulin levels in adult cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* May 2013;12(3):271-6. doi:10.1016/j.jcf.2012.08.012
92. Nash EF, Stephenson A, Helm EJ, et al. Impact of lung transplantation on serum lipids in adults with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant.* Feb 2011;30(2):188-93. doi:10.1016/j.healun.2010.08.024
93. Bonhoure A, Potter KJ, Colomba J, et al. Peak glucose during an oral glucose tolerance test is associated with future diabetes risk in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia.* Jun 2021;64(6):1332-1341. doi:10.1007/s00125-021-05423-5
94. Petersen MC, Begnel L, Wallendorf M, Litvin M. Effect of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor on body weight and metabolic parameters in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* Mar 2022;21(2):265-271. doi:10.1016/j.jcf.2021.11.012
95. Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, Landvik S, McNamara J. The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: A CF patient registry study. *J Cyst Fibros.* Mar 2020;19(2):316-320. doi:10.1016/j.jcf.2019.07.010
96. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros.* Nov 2018;17(6):783-790. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
97. Elidottir H, Diemer S, Eklund E, Hansen CR. Abnormal glucose tolerance and lung function in children with cystic fibrosis. Comparing oral glucose tolerance test and continuous glucose monitoring. *J Cyst Fibros.* Sep 2021;20(5):779-784. doi:10.1016/j.jcf.2021.01.002
98. White H, Morton AM, Peckham DG, Conway SP. Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis—do they achieve guidelines? *J Cyst Fibros.* Mar 2004;3(1):1-7. doi:10.1016/j.jcf.2003.12.002
99. Cheung MS, Bridges NA, Prasad SA, et al. Growth in children with cystic fibrosis-related diabetes. *Pediatr Pulmonol.* Dec 2009;44(12):1223-5. doi:10.1002/ppul.21127
100. Ripa P, Robertson I, Cowley D, Harris M, Masters IB, Cotterill AM. The relationship between insulin secretion, the insulin-like growth factor axis and growth in children with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* Mar 2002;56(3):383-9. doi:10.1046/j.1365-2265.2002.01484.x
101. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol.* Jan 2015;50(1):35-41. doi:10.1002/ppul.23033
102. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* Nov 7 2019;381(19):1809-1819. doi:10.1056/NEJMoa1908639
103. Armaghanian N, Hetherington J, Parameswaran V, et al. Hypoglycemia in cystic fibrosis during an extended oral glucose tolerance test. *Pediatr Pulmonol.* Dec 2020;55(12):3391-3399. doi:10.1002/ppul.25081
104. Kilberg MJ, Harris C, Sheikh S, et al. Hypoglycemia and Islet Dysfunction Following Oral Glucose Tolerance Testing in Pancreatic-Insufficient Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct 1 2020;105(10):3179-89. doi:10.1210/clinem/dgaa448
105. Aitken ML, Szkudlinska MA, Boyko EJ, Ng D, Utschneider KM, Kahn SE. Impaired counterregulatory responses to hypoglycaemia following oral glucose in adults with cystic fibrosis. *Diabetologia.* May 2020;63(5):1055-1065. doi:10.1007/s00125-020-05096-6
106. Armaghanian N, Markovic TP, Brand-Miller JC, Bye PTP, Moriarty CP, Steinbeck KS. Hypoglycaemia in cystic fibrosis: An analysis of a single centre adult cystic fibrosis clinic. *J Cyst Fibros.* Jul 2018;17(4):542-547. doi:10.1016/j.jcf.2017.11.015
107. Gaines H, Jones KR, Lim J, Medhi NF, Chen S, Scofield RH. Effect of CFTR modulator therapy on cystic fibrosis-related diabetes. *Journal of diabetes and its complications.* Jun 2021;35(6):107845. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107845
108. Radike K, Molz K, Holl RW, Poeter B, Hebestreit H, Ballmann M. Prognostic relevance of hypoglycemia following an oral glucose challenge for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* Apr 2011;34(4):e43. doi:10.2337/dc10-2286
109. Mannik LA, Chang KA, Annoh POK, et al. Prevalence of hypoglycemia during oral glucose tolerance testing in adults with cystic fibrosis and risk of developing cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* Jul 2018;17(4):536-541. doi:10.1016/j.jcf.2018.03.009
110. Lanng S, Thorsteinsson B, Lund-Andersen C, Nerup J, Schiøtz PO, Koch C. Diabetes mellitus in Danish cystic fibrosis patients: prevalence and late diabetic complications. *Acta Paediatr.* Jan 1994;83(1):72-7.
111. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
112. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, Walshaw MJ. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration.* 2008;76(2):181-6. doi:10.1159/000110206
113. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* Aug 1994;83(8):849-53.
114. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care.* Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
115. Schmid K, Fink K, Holl RW, Hebestreit H, Ballmann M. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros.* Jan 2014;13(1):80-5. doi:10.1016/j.jcf.2013.06.001
116. Reynaud Q, Rabilloud M, Roche S, et al. Glucose trajectories in cystic fibrosis and their association with pulmonary function. *J Cyst Fibros.* May 2018;17(3):400-406. doi:10.1016/j.jcf.2017.09.010
117. Nguyen CQT, Denis MH, Chagnon M, Rabasa-Lhoret R, Mailhot G. Abnormal glucose tolerance in a pediatric cystic fibrosis cohort: Trends in clinical outcomes and associated factors in the preceding years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* Jan 4 2021;31(1):277-285. doi:10.1016/j.numecd.2020.07.044
118. Ode KL, Frohnert B, Laguna T, et al. Oral glucose tolerance testing in children with cystic fibrosis. *Pediatr Diabetes.* Nov 2010;11(7):487-92. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00632.x
119. Mozzillo E, Raia V, Fattorusso V, et al. Glucose derangements in very young children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. *Diabetes Care.* Nov 2012;35(11):e78. doi:10.2337/dc12-0459
120. Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, et al. Diabetes and Prediabetes in Children With Cystic Fibrosis: A Systematic Review of the Literature and Recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (ISPED). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:673539. doi:10.3389/fendo.2021.673539
121. Chan CL, Pyle L, Vigers T, Zeitler PS, Nadeau KJ. Full The Relationship between Continuous Glucose Monitoring and OGTT in Youth and Young Adults with Cystic Fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 19 2021;doi:10.1210/clinem/dgab692
122. Nyirjesy SC, Sheikh S, Hadjiliadis D, et al. beta-Cell secretory defects are present in pancreatic insufficient cystic fibrosis with 1-hour oral glucose tolerance test glucose  $\geq$  155 mg/dL. *Pediatr Diabetes.* Nov 2018;19(7):1173-1182. doi:10.1111/pedi.12700
123. Sheikh S, Putt ME, Forde KA, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of one hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing. *Pediatr Pulmonol.* Oct 2015;50(10):963-9. doi:10.1002/ppul.23237
124. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* Feb 2011;34(2):292-5. doi:10.2337/dc10-1604

125. Hameed S, Morton JR, Jaffe A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care*. Feb 2010;33(2):221-6. doi:dc09-1492 [pii]10.2337/dc09-1492
126. Coriati A, Ziai S, Lavoie A, Berthiaume Y, Rabasa-Lhoret R. The 1-h oral glucose tolerance test glucose and insulin values are associated with markers of clinical deterioration in cystic fibrosis. *Acta Diabetol*. Jun 2016;53(3):359-66. doi:10.1007/s00592-015-0791-3
127. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak OGTT glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2020;19(2):305-309. doi:10.1016/j.jcf.2019.05.005
128. Potter KJ, Reynaud Q, Boudreau V, et al. Combined Indeterminate and Impaired Glucose Tolerance Is a Novel Group at High Risk of Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Sep 27 2021;106(10):e3901-e3910. doi:10.1210/clinem/dgab384
129. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, et al. Delayed glucose peak and elevated 1-hour glucose on the oral glucose tolerance test identify youth with cystic fibrosis with lower oral disposition index. *J Cyst Fibros*. Sep 11 2020;2111. doi:10.1016/j.jcf.2020.08.020
130. Potter KJ, Boudreau V, Shohoudi A, et al. Influence of pre-diabetic and pancreatic exocrine states on pulmonary and nutritional status in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. Sep 2021;20(5):803-809. doi:10.1016/j.jcf.2020.11.022
131. Boudreau V, Reynaud Q, Denis A, et al. Impact of 1h oral glucose tolerance test on the clinical status of adult cystic fibrosis patients over a 4-year period. *PLoS One*. 2021;16(3):e0246897. doi:10.1371/journal.pone.0246897
132. 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*. Feb 2019;43(1):13-18. doi:10.1016/j.jcjd.2018.04.008
133. Coriati A, Elisha B, Virassamynaik S, et al. Diagnosis of cystic fibrosis-related glucose abnormalities: Can we shorten the standard oral glucose tolerance test? *Appl Physiol Nutr Metab*. Dec 2013;38(12):1254-9. doi:10.1139/apnm-2013-0022
134. Boudreau V, Reynaud Q, Bonhoure A, Durieu I, Rabasa-Lhoret R. Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults. *Can J Diabetes*. Apr 2019;43(3):161-162. doi:10.1016/j.jcjd.2018.11.005
135. Yung B, Kemp M, Hooper J, Hodson ME. Diagnosis of cystic fibrosis related diabetes: a selective approach in performing the oral glucose tolerance test based on a combination of clinical and biochemical criteria. *Thorax*. Jan 1999;54(1):40-3. doi:10.1136/thx.54.1.40
136. Sheikh S, Localio AR, Kelly A, Rubenstein RC. Abnormal glucose tolerance and the 50-gram glucose challenge test in Cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.01.003
137. Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, Nadeau KJ, Zeitler PS, Chan CL. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes*. Dec 2019;20(8):1080-1086. doi:10.1111/peidi.12914
138. Boudreau V, Coriati A, Desjardins K, Rabasa-Lhoret R. Glycated hemoglobin cannot yet be proposed as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. Mar 2016;15(2):258-60. doi:10.1016/j.jcf.2016.02.005
139. Darukhanavala A, Van Dessel F, Ho J, Hansen M, Kremer T, Alfego D. Use of hemoglobin A1c to identify dysglycemia in cystic fibrosis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0250036. doi:10.1371/journal.pone.0250036
140. Holl RW, Buck C, Babka C, Wolf A, Thon A. HbA1c is not recommended as a screening test for diabetes in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. Jan 2000;23(1):126.
141. Wagener JS, McNeill GC, Taussig LM, Corrigan JJ, Lemen R. Ferrokinetic and hematologic studies in cystic fibrosis patients. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. Summer 1983;5(2):153-60.
142. Scully KJ, Sherwood JS, Martin K, et al. Continuous Glucose Monitoring and HbA1c in Cystic Fibrosis: Clinical Correlations and Implications for CFRD Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. Nov 29 2021;doi:10.1210/clinem/dgab857
143. Racine F, Shohoudi A, Boudreau V, et al. Glycated Hemoglobin as a First-line Screening Test for Cystic Fibrosis-Related Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Children With Cystic Fibrosis: A Validation Study. *Can J Diabetes*. Dec 2021;45(8):768-774. doi:10.1016/j.jcjd.2021.03.005
144. Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. Mar 2016;15(2):251-7. doi:10.1016/j.jcf.2015.03.013
145. Kinnaird KE, Sauerwein TJ. Lack of correlation between 1,5-anhydroglucitol assay and oral glucose tolerance test in patients with cystic fibrosis. *Endocr Pract*. Mar-Apr 2010;16(2):167-70. doi:10.4158/EP09149.OR
146. Chan CL, Vigers T, Pyle L, Zeitler PS, Sagel SD, Nadeau KJ. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros*. Mar 23 2018;doi:10.1016/j.jcf.2018.03.008
147. Prentice BJ, Ooi CY, Verge CF, Hameed S, Widger J. Glucose abnormalities detected by continuous glucose monitoring are common in young children with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. Feb 2020;doi:10.1016/j.jcf.2020.02.009
148. Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. Jul 2014;13(4):478-84. doi:10.1016/j.jcf.2013.11.005
149. Prentice BJ, Ooi CY, Strachan RE, et al. Early glucose abnormalities are associated with pulmonary inflammation in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Nov 2019;18(6):869-873. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.010
150. Giacobbe LE, Nguyen RH, Aguilera MN, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol*. Dec 2012;120(6):1394-9. doi:http://10.1097/AOG.0b013e31826d7eca10.1097/aog.0b013e31826d7eca
151. Oxman R, Roe AH, Jagdeesh U, Putman MS. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. Mar 2022;27:100289. doi:10.1016/j.jcte.2021.100289
152. Sidhaye A, Goldswieg B, Kaminski B, Blackman SM, Kelly A. Endocrine complications after solid-organ transplant in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Oct 2019;18 Suppl 2:S111-S119. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.019
153. Freeman AJ, Sellers ZM, Mazariegos G, et al. A Multidisciplinary Approach to Pretransplant and Posttransplant Management of Cystic Fibrosis-Associated Liver Disease. *Liver Transpl*. Apr 2019;25(4):640-657. doi:10.1002/lt.25421
154. Hasan S, Soltman S, Wood C, Blackman SM. The role of genetic modifiers, inflammation and CFTR in the pathogenesis of Cystic fibrosis related diabetes. *J Clin Transl Endocrinol*. Mar 2022;27:100287. doi:10.1016/j.jcte.2021.100287
155. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Mar 2020;8(3):226-238. doi:10.1016/S2213-8587(19)30412-7
156. Konrad K, Kapellen T, Lillienthal E, et al. Does beta-Cell Autoimmunity Play a Role in Cystic Fibrosis-Related Diabetes? Analysis Based on the German/Austrian Diabetes Patienten Verlaufsdokumentation Registry. *Diabetes Care*. Aug 2016;39(8):1338-44. doi:10.2337/dc16-0020
157. Skolnik K, Levy RD, Wilcox PG, Quon BS. Coronary artery disease in cystic fibrosis: An emerging concern? *J Cyst Fibros*. Nov 2016;15(6):e70-e71. doi:10.1016/j.jcf.2016.09.010
158. Foundation CF. 2020 Annual Data Report 2021. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*
159. Koloušková S, Zemková D, Bartoňová J, et al. Low-dose insulin therapy in patients with cystic fibrosis and early-stage insulinopenia prevents deterioration of lung function: a 3-year prospective study. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2011;24(7-8):449-54. doi:10.1515/jpem.2011.050
160. Konrad K, Thon A, Fritsch M, et al. Comparison of cystic fibrosis-related diabetes with type 1 diabetes based on a German/Austrian Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care*. Apr 2013;36(4):879-86. doi:10.2337/dc12-0807
161. Sunni M, Bellin MD, Moran A. Exogenous insulin requirements do not differ between youth and adults with cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Diabetes*. Jun 2013;14(4):295-8. doi:10.1111/peidi.12014
162. Hardin DS, Rice J, Rice M, Rosenblatt R. Use of the insulin pump in treat cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros*. May 2009;8(3):174-8. doi:10.1016/j.jcf.2008.12.001
163. Scully KJ, Marchetti P, Sawicki GS, et al. The effect of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) on glycemia in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. Mar 2022;21(2):258-263. doi:10.1016/j.jcf.2021.09.001
164. Sherwood JS, Jafri RZ, Balliro CA, et al. Automated glycemic control with the bionic pancreas in cystic fibrosis-related diabetes: A pilot study. *J Cyst Fibros*. Jan 2020;19(1):159-161. doi:10.1016/j.jcf.2019.08.002

165. Grover P, Thomas W, Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* Mar 2008;7(2):134-6. doi:10.1016/j.jcf.2007.07.004
166. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews.* Apr 18 2016;4:Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub4
167. Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2018;6(2):114-121. doi:10.1016/s2213-8587(17)30400-x
168. Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. *The Cochrane database of systematic reviews.* Oct 19 2020;10(10):Cd004730. doi:10.1002/14651858.CD004730.pub5
169. Moran A. Cystic-fibrosis-related diabetes: time for oral drugs? *Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2018;6(2):85-87. doi:10.1016/s2213-8587(17)30407-2
170. Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* Oct 2009;32(10):1783-8. doi:10.2337/dc09-0585
171. Aston-Mourney K, Proietto J, Morahan G, Andrikopoulos S. Too much of a good thing: why it is bad to stimulate the beta cell to secrete insulin. *Diabetologia.* Apr 2008;51(4):540-5. doi:10.1007/s00125-008-0930-2
172. Nyirjesy SC, Pelecks AJ, Eiel JN, et al. Effects of GLP-1 and GIP on Islet Function in Glucose Intolerant, Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis. *Diabetes.* Jul 7 2022;doi:10.2337/db22-0399
173. Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 18 2021;106(9):2617-2634. doi:10.1210/clinem/dgab365
174. Bizzarri C, Lucidi V, Ciampalini P, Bella S, Russo B, Cappa M. Clinical effects of early treatment with insulin glargine in patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *J Endocrinol Invest.* Mar 2006;29(3):RC1-4. doi:10.1007/bf03345538
175. Hameed S, Morton JR, Field PI, et al. Once daily insulin detemir in cystic fibrosis with insulin deficiency. *Archives of disease in childhood.* May 2012;97(5):464-7. doi:10.1136/adc.2010.204636
176. Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatric Diabetes.* May 2009;10(3):162-167. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00451.x
177. Zipf WB, Kien CL, Horswill CA, McCoy KS, O'Dorisio T, Pinyerd BL. Effects of tolbutamide on growth and body composition of nondiabetic children with cystic fibrosis. *Pediatric research.* Oct 1991;30(4):309-14. doi:10.1203/00006450-199110000-00004
178. Culler FL, McKean LP, Buchanan CN, Caplan DB, Meacham LR. Glipizide treatment of patients with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* Apr 1994;18(3):375-8. doi:10.1097/00005176-199404000-00021
179. Tierney S, Webb K, Jones A, et al. Living with cystic fibrosis-related diabetes or type 1 diabetes mellitus: a comparative study exploring health-related quality of life and patients' reported experiences of hypoglycaemia. *Chronic Illn.* Dec 2008;4(4):278-88. doi:10.1177/1742395308094240
180. Havermans T, Vreys M, Proesmans M, De Boeck C. Assessment of agreement between parents and children on health-related quality of life in children with cystic fibrosis. *Child Care Health Dev.* Jan 2006;32(1):1-7. doi:10.1111/j.1365-2214.2006.00564.x
181. Dill EJ, Dawson R, Sellers DE, Robinson WM, Sawicki GS. Longitudinal trends in health-related quality of life in adults with cystic fibrosis. *Chest.* Sep 2013;144(3):981-989. doi:10.1378/chest.12-1404
182. Kwong E, Desai S, Chong L, et al. The impact of cystic fibrosis-related diabetes on health-related quality of life. *J Cyst Fibros.* Sep 2019;18(5):734-736. doi:10.1016/j.jcf.2019.03.007
183. Abbott J, Morton AM, Hurley MA, Conway SP. Longitudinal impact of demographic and clinical variables on health-related quality of life in cystic fibrosis. *BMJ Open.* May 19 2015;5(5):e007418. doi:10.1136/bmjopen-2014-007418

## 12. परिशिष्ट

### 12.1 CFRD के युवाओं के व्यक्तिगत अनुभव

CFRD वाले बच्चों और युवाओं के बीच खास तौर पर HRQoL का आकलन करने वाला लिटरेचर काफी सीमित है। CFRD के साथ लोगों के जीवित अनुभवों को शामिल करने से स्वास्थ्य पेशेवरों को इन चुनौतियों की पेचीदगियों, चुनौतियों और समाधानों के बारे में जानकारी मिलती है, जो CFRD ने PwCF से ग्रसित लोगों के लिए लाया है। इन कहानियों को एक स्व-प्रबंधन ढांचे के लेंस के माध्यम से प्रस्तुत किया जाता है, जहां संभव हो, एक व्यक्ति के पालन-पोषण और जीवन के अनुभव को यह समझने के लिए कि वे अपने CFRD को किस तरह से प्रबंधित करना चुनते हैं और इसके अतिरिक्त उनके रोजमर्रा के जीवन को सह-रुग्णता गुणवत्ता को कैसे प्रभावित करती है ध्यान में रखा जाता है। हम इन व्यक्तियों की उदारता को हमारे साथ अपनी कहानियाँ शेयर करने के लिए धन्यवाद देते हैं।

### 12.2 व्यक्तिगत 1 (USA)

व्यक्तिगत 1 CFRD से ग्रस्त एक किशोर महिला है जिसे आंशिक रूप से बंद लूप इंसुलिन पंप और सेंसर के साथ प्रबंधित किया जाता है। वे शेयर करती हैं: «[CFRD] वाकई संघर्ष रहा है और अभी भी है। आपको इसकी आदत हो जाती है और आप इसके साथ रहना सीख जाते हैं।' पंप और सेंसर के रूप में, उसने बताया कि इसने उसके जीवन को इतना आसान बना दिया है, «कोई चोट या कुछ भी नहीं है और आपकी चीनी को लगातार देखने में सक्षम है।' वह अन्य PwCF के साथ भी साझा करना चाहती थी जिन्हें डायबिटीज़ हो सकता है या नहीं भी हो सकता है कि: «यह मुश्किल होगा और आप इसका ख्याल नहीं रखना चाहेंगे, लेकिन यदि आप ऐसा करते हैं, तो आप बेहतर महसूस करेंगे।

### 12.3 व्यक्ति 2 (ऑस्ट्रेलिया)

व्यक्ति 2 एक किशोर महिला है जो दक्षिणी ऑस्ट्रेलिया में एक फार्म में रहती है। 9 साल की उम्र में, फेफड़ों के कार्य और वजन में धीरे-धीरे गिरावट के बाद CF ऑप्टिमाइजेशन के लिए नियोजित प्रवेश के दौरान उसका CFRD का निदान किया गया था। उस समय उसकी उम्र CFRD की नियमित जांच के लिए अनुशंसित उम्र से कम थी। प्रवेश के दौरान, उसे बताया गया था कि उसे CFRD होने की संभावना है और उसे «एक बुरा सा पेय जो फ्लैट नींबू पानी की तरह जायके वाला है, लेकिन खराब» [OGTT पेय] है, पीने के लिए कहा गया। उसके शब्दों में उसे यह तब बताया गया कि उसे «डायबिटीज़» है और उसके लिए, ऐसा लगा जैसे «उसकी ज़िन्दगी हमेशा के लिए बदल चुकी है»। CFRD ने उसे डरा दिया, जबकि CF से वह कभी नहीं डरी। 14 साल की उम्र में, वह इस चीज़ों पर ध्यान देने लगी कि «मैं सोच-समझकर खाऊँ और इस बात का ध्यान रखूँ कि क्या भोजन में कार्बोहाइड्रेट है» (बेला को औपचारिक तौर पर कार्बोहाइड्रेट की गिनती रखना नहीं सिखाया गया), «जब मुझे याद आता है तो मैं एक दिन में इंसुलिन के चार इंजेक्शन लगाती हूँ, और मैं अपने शुगर लेवल की जांच के लिए अपने नए निरंतर BG मॉनिटर का उपयोग करती हूँ» और यह कि इस नई टेक्नोलॉजी का इस्तेमाल करना «शानदार» है क्योंकि यह सिर्फ मेरी बांह से चिपकी हुई होती है और मैं अपने फोन पर रीडिंग पा सकती हूँ। वह आगे बताती है कि उसे यह पसंद नहीं आया जब उसे अपने ग्लूकोज के स्तर को टेस्ट करने के लिए उंगली चुभनी पड़ी और वह बहुत खुश हुई जब उसके डायबिटीज़ शिक्षक और एंडोक्राइनोलॉजिस्ट ने नई टेक्नोलॉजी को इस्तेमाल करने का सुझाव दिया।