

# IL TRATTAMENTO DELLA NEFROPATIA DIABETICA CON IRC

**R. Caldara**

Unità Medicina Trapianti, Istituto Scientifico "San Raffaele", Milano

## End-stage diabetic nephropathy treatment

*The progression of diabetic nephropathy can be halted by keeping blood glucose levels close to normal values. Three therapeutic approaches can be considered: intensive insulin treatment, islet of Langerhans transplantation, and pancreas transplantation.*

- 1) *The Diabetes Control and Complication Trials, a clinical study conducted from 1983 to 1993, showed that intensive insulin treatment prevented the development and slowed the progression of diabetic kidney disease by 50%.*
- 2) *In 2003, P. Fiorina studied the potential effects of islet transplantation on the renal function of 36 patients with type 1 diabetes and kidney transplant. An improvement in kidney graft survival rate and functioning [ $\text{Na}_{(+)}/\text{K}_{(+)}\text{-ATP}$  activity] was observed when compared with 12 patients with unsuccessful islet transplant.*
- 3) *P. Fioretto et al, in 2006, confirmed that normoglycemia for 10 years following pancreas transplantation alone reversed diabetic glomerulopathy lesions in native kidneys. This study also demonstrated that interstitial expansion was reversible and atrophic tubules were reabsorbed.*
- 4) *P. Fiorina, in 2007, confirmed that simultaneous kidney-pancreas transplantation was associated with a better high-energy phosphate metabolism (as assessed by  $^{31}\text{P}$ -magnetic resonance spectroscopy) than in kidney-alone transplanted diabetic patients, suggesting that restoration of  $\beta$  cell function positively affects kidney graft metabolism. (G Ital Nefrol 2008; 25: (Suppl. S44) S64-7)*

Conflict of interest: None

## KEY WORDS:

Diabetes  
Islet  
transplantation,  
Pancreas  
transplantation

## PAROLE CHIAVE:

Diabete,  
Trapianto di isole  
del Langerhans,  
Trapianto di  
pancreas

## ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Rossana Caldara  
Unità Medicina Trapianti  
Istituto Scientifico "San Raffaele"  
Via Olgettina, 60  
20132 Milano  
e-mail: caldara.rossana@hsr.it

## INTRODUZIONE

L'insufficienza renale cronica secondaria a nefropatia diabetica evolve nel 30-40% dei pazienti affetti da diabete di tipo I e nel 20-30% dei pazienti affetti da diabete di tipo II.

L'incidenza dei pazienti diabetici che necessitano di essere avviati alla dialisi sta aumentando di anno in anno con una prevalenza di oltre il 10% (Atti del Congresso della Società Italiana di Nefrologia, Roma, 2006). La maggior parte di questi soggetti (82%) viene avviato all'emo-dialisi e solo il 10% viene sottoposto a trapianto di rene. Purtroppo però il paziente diabetico presenta delle comorbidità tali per cui la sua probabilità di sopravvivere a 5 anni dall'inizio della dialisi è inferiore al 40%.

Il numero di pazienti con tali caratteristiche, e con cui dovremo confrontarci in futuro, sarà sempre più elevato e le proiezioni per il 2030 parlano già di oltre 366 milioni di soggetti contro i 171 milioni del 2000 (1). Se queste previsioni sono errate ciò comporterà un costo sanitario e sociale molto elevato.

Da queste considerazioni nasce la necessità di trovare cure che siano in grado di trattare il diabete e prevenire le sue complicanze tra cui la nefropatia.

Il diabetologo ha oggi a sua disposizione più armi.

Nell'ambito della prevenzione un ruolo fondamentale è ancora rappresentato dal trattamento insulinico, sia secondo uno schema multi-iniettivo che mediante infusione continua sottocute. Le altre due opportunità terapeutiche, il trapianto di isole del Langerhans ed il trapianto di pancreas, hanno ancora un limite rappre-

sentato dalla necessità di associare una terapia immunosoppressiva e rimangono pertanto procedure da avviare in un numero limitato di pazienti.

## TERAPIA INSULINICA

Il definitivo riscontro che un adeguato compenso glicometabolico possa prevenire l'insorgenza di nefropatia diabetica è venuto da uno studio (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, DCCT*) in cui sono stati confrontati pazienti in terapia insulinica convenzionale con pazienti in terapia multi-iniettiva. In questo studio l'incidenza cumulativa di microalbuminuria e di albuminuria è risultata essere significativamente più bassa nei soggetti con emoglobina glicata inferiore a 7% (terapia intensiva multi-iniettiva) rispetto ai soggetti in terapia convenzionale. La riduzione del rischio di insorgenza della microalbuminuria è risultata essere del 39% e di oltre il 50% per l'albuminuria (2). Un problema che è emerso da una successiva rivalutazione a distanza di tempo dei soggetti inclusi nello studio è che è stato difficile mantenere a lungo termine una adeguata *compliance* terapeutica. Infatti, se al termine dello studio la differenza dei valori di emoglobina glicata tra i due gruppi era statisticamente significativa, a 3 anni non era più evidente e a 8 anni i valori di tale parametro erano, in entrambi i gruppi, patologici.

## TRAPIANTO DI ISOLE DEL LANGERHANS

Se il conseguimento ed il mantenimento di un adeguato compenso glicometabolico è fondamentale nella prevenzione della nefropatia diabetica è anche altrettanto vero, come abbiamo visto, che è difficile che venga ottenuto e mantenuto nel tempo. Nei casi in cui tale obiettivo non venga raggiunto è possibile prendere in considerazione la procedura di trapianto di isole del Langerhans o di pancreas.

Le isole del Langerhans vengono ottenute mediante metodo semiautomatico, purificate ed esaminate mediante metodo morfometrico computerizzato. Successivamente vengono poste in cultura e testate per assicurarne la sterilità e l'assenza di endotossine. L'infusione delle isole del Langerhans viene eseguita in sala angiografica dopo cateterizzazione, mediante puntura transepatica ecoguidata, di un vaso portale, in anestesia locale. Durante l'infusione, al fine di ridurre i rischi di embolia nel distretto portale, viene monitorata la pressione portale.

I pazienti diabetici di tipo I candidabili a trapianto di isole del Langerhans, e che non necessitano trapianti di altri organi associati (rene o fegato), devono presentare i seguenti requisiti:

- età compresa tra i 18-65 anni;
- durata di diabete superiore a 5 anni;
- la presenza di almeno una delle seguenti complicazioni: ipoglicemie asintomatiche; labilità metabolica con episodi di ipo o iperglicemia che richiedono frequenti ricoveri ospedalieri; retinopatia e neuropatia diabetica; iniziale nefropatia diabetica (valori di creatinina inferiori a 1.2 mg/dL e albuminuria inferiore a 150 mg/24 h).

Il trapianto di isole del Langerhans può essere eseguito anche contemporaneamente o successivamente a trapianto di rene. Nel 2003 Fiorina (3) ha posto in evidenza come il trapianto di isole sia in grado di influenzare positivamente l'*outcome* del trapianto di rene. Le premesse allo studio sono state le seguenti: nel paziente affetto da diabete mellito si osserva una alterazione di alcune attività enzimatiche tra cui quella della ATPasi sodio/potassio dipendente. Questo enzima a livello renale influenza la natriuresi in modo tale che il 50% del bilancio del sodio è da esso mediato. Studi precedenti effettuati in soggetti non diabetici avevano evidenziato come il peptide C fosse in grado di stimolare questa ATPasi a livello delle cellule tubulari renali. Fatte tali premesse lo scopo dello studio è stato quello di valutare se il ripristino della secrezione di C peptide, ottenuto mediante trapianto di isole del Langerhans, fosse in grado di influenzare l'*outcome* e la funzione del rene trapiantato. Nello studio sono stati presi in considerazione 36 pz diabetici già sottoposti a trapianto di rene e successivamente a trapianto di isole del Langerhans. In relazione all'*outcome* del trapianto di isole i pz sono stati suddivisi in due gruppi definiti rispettivamente *successful* (SIK) e *unsuccessful* (UIK). Tra i parametri valutati relativi alla funzione renale sono stati considerati, oltre alla GFR, alla creatinina ed alla proteinuria anche: l'escrezione urinaria di sodio, la frazione escretata di sodio ottenuta dividendo la *clearance* del sodio per la creatinina *clearance*, l'attività dell'ATPasi sodio/potassio nelle cellule tubulari, l'attività dell'ATPasi sodio/potassio negli eritrociti. Nei soggetti del gruppo SIK, come atteso, si è osservato un aumento del Peptide C con riduzione del fabbisogno insulinico. La sopravvivenza attuariale dei reni trapiantati è risultata essere significativamente più elevata nei soggetti del gruppo SIK rispetto a quelli del gruppo UIK. Per quanto concerne la funzione renale non si sono osservate, tra i due gruppi, differenze significative del filtrato glomerulare e della creatinina. La tendenza all'aumento della proteinuria, espressa come *urinary albumin index*, è stata confermata nei soggetti del gruppo UIK. Una significativa riduzione dell'escrezione urinaria del sodio è stata invece dimostrata nei soggetti del gruppo SIK. All'indagine istologica nessuna immunoreattività per l'ATP sintetasi nelle cellule renali è stata osservata nel gruppo UIK. A livel-

lo eritrocitario l'attività enzimatica è risultata essere significativamente più elevata nel gruppo SIK rispetto al gruppo UIK. Riassumendo i dati citati hanno dimostrato come il ripristino della secrezione endogena di insulina e peptide C ottenuto mediante trapianto di isole del Langerhans, effettuato in soggetti già portatori di trapianto di rene, migliori la sopravvivenza del rene trapiantato, permetta un ripristino dell'attività della ATPasi sodio/potassio dipendente, permetta una riduzione della natriuresi e influenzi positivamente l'albuminuria.

## TRAPIANTO DI PANCREAS

Il trapianto di pancreas è una procedura chirurgica ormai consolidata nel mondo con buoni risultati sia a breve che a lungo termine ed in grado di ripristinare un adeguato compenso glicometabolico. Interessante quanto è emerso nell'ambito della nefropatia diabetica.

In due studi successivi, pubblicati nel 1998 e nel 2006, Fioretto ha preso in considerazione 8 pazienti diabetici di tipo I con nota nefropatia diabetica sottoposti a trapianto di pancreas isolato (4, 5). Le biopsie renali eseguite al momento del trapianto dimostravano il danno glomerulare tipico della nefropatia diabetica con espansione della matrice mesangiale. Dopo un periodo di *follow-up* di 5 anni, nonostante l'adeguato compenso glicometabolico, si confermava la persistenza di tali lesioni. Una successiva rivalutazione a 10 anni permetteva invece di verificare una risoluzione delle lesioni mesangiali con miglioramento anche di aspetti relativi ai capillari glomerulari. Da questi studi è emerso, per la prima volta, che fenomeni, quali per esempio l'espansione interstiziale, sono reversibili e che i tubuli atrofici possono essere riassorbiti. Non si sono però confermati miglioramenti a carico delle lesioni arteriolari ma su tali aspetti probabilmente incidono anche cause iatrogene relative alla terapia immunosoppressiva con inibitori dell calcineurine.

Se questo è quanto emerso dagli studi sui reni nativi e sull'evoluzione della nefropatia diabetica, altri studi hanno invece indagato alcuni aspetti metabolici, influenzati dal trapianto di pancreas, in grado di ridurre la possibilità di evoluzione verso la nefropatia cronica da trapianto.

Lo studio pubblicato dal gruppo dell'Istituto Scientifico San Raffaele nel 2007 (6), partiva dalle seguenti premesse. La nefropatia cronica da trapianto si caratterizza per una riduzione del rapporto  $\beta$ ATP/fosfato inorganico valutato mediante spettroscopia in risonanza magnetica, probabile risultato di danno ischemico che comporta una riduzione dell'ATP.

Vi sono dimostrazioni che tale rapporto possa essere utilizzato come indice predittivo di sopravvivenza dell'organo, tale per cui valori del rapporto, superiori a 1.2, conferiscono una elevata probabilità di sopravvivenza dell'organo a 3 anni.

Lo studio condotto all'Istituto San Raffaele si è quindi proposto:

- di confermare la possibilità di rilevare *markers* metabolici indicativi di iniziale nefropatia cronica mediante spettroscopia in risonanza magnetica;
- valutare se nel trapianto combinato l'associazione con il pancreas influenzi tali *markers*;
- confermare la spettroscopia in risonanza magnetica quale metodo non invasivo da utilizzare per il monitoraggio a distanza della funzione renale.

Oltre alla spettroscopia in risonanza magnetica i pazienti sono stati sottoposti a dosaggio del trombosano B2 urinario e della 6 keto prostaglandina quali *markers* di precoce danno glomerulare. I risultati dello studio hanno confermato innanzitutto che la spettroscopia in risonanza magnetica è in grado di rilevare alterazioni di *markers* metabolici indicativi di iniziale disfunzione del rene trapiantato. Il rapporto  $\beta$ ATP/fosfato inorganico è risultato essere significativamente più alto nei soggetti diabetici con trapianto simultaneo di rene e pancreas rispetto ai pazienti diabetici con trapianto di rene isolato, oltre che a coloro che hanno perso la funzione del rene trapiantato e che sono ritornati alla dialisi. Tale differenza significativa si è confermata anche nei soggetti normoalbuminurici indicando come alterazioni del rapporto  $\beta$ ATP/fosfato inorganico rappresenti un *markers* precoce di disfunzione renale. Interessante è stato il riscontro che i valori del rapporto  $\beta$ ATP/fosfato inorganico si correli con i valori di emoglobina glicata suggerendo quindi una influenza del compenso glicometabolico sul metabolismo dei fosfati.

Nei pazienti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas si è osservata inoltre una tendenza alla riduzione delle prostaglandine anche se non in modo significativo.

## CONCLUSIONI

È oramai comprovato che un adeguato compenso glicometabolico possa prevenire l'insorgenza di nefropatia diabetica.

Il trattamento insulinico rimane ancora oggi il trattamento di scelta nel paziente affetto da diabete mellito tipo I all'esordio. Possono essere applicati differenti schemi terapeutici che vanno da schemi multi-iniettivi alla somministrazione in continuo sottocute mediante microinfusore. I problemi relativi alla terapia insulinica

sono legati però, ancora oggi, all'assorbimento del farmaco dai punti di iniezione, alla produzione di anticorpi anti-insulina, all'iperinsulinemia periferica, alla necessità di aggiustamento della posologia sulla base dei valori di glicemia capillare ed alla perdita della compliance del paziente alla terapia a lungo termine.

Il trapianto di isole del Langerhans è una alternativa di sostituzione della funzione endocrina pancreaticata nei soggetti affetti da diabete di tipo I.

Nei soggetti con trapianto di rene e isole del Langerhans il ripristino della secrezione di peptide C e di insulina permette:

- di migliorare la sopravvivenza del rene trapiantato;
- di ripristinare l'attività dell'ATPasi sodio/potassio dipendente;
- di ridurre la natriuresi;
- di influenzare positivamente l'albuminuria.

Il trapianto di pancreas isolato si è dimostrato essere in grado, restaurando un adeguato compenso glicometabolico, di permettere una regressione delle lesioni caratteristiche della nefropatia diabetica se pur richiedendo un periodo di tempo superiore a 5 anni.

Nei soggetti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas si verifica un miglioramento del metabolismo dei fosfati a livello renale suggerendo che il ripristino della funzione  $\beta$  cellulare possa influenzare positivamente anche tali aspetti.

## RIASSUNTO

*Un adeguato compenso glicometabolico è in grado di prevenire, o rallentare la progressione, della nefropatia diabetica. Tale compenso può essere ottenuto con 3 diversi approcci terapeutici: terapia insulinica intensificata (1),*

*trapianto di isole del Langerhans (2) e trapianto di pancreas (3)*

1) Il *Diabetes Control and Complication Trials*, un importante studio clinico condotto tra il 1983 e il 1993, dimostrò che un trattamento insulinico intensificato era in grado di prevenire, o rallentare la progressione, della nefropatia diabetica nel 50% dei pazienti affetti da diabete mellito di tipo I

2) Nel 2003 P. Fiorina studiò i potenziali effetti del trapianto di isole del Langerhans sulla funzione renale di 36 pazienti diabetici portatori di trapianto di rene. Nei soggetti con trapianto di isole funzionante si osservò una miglior curva di sopravvivenza ed una miglior funzione dei reni trapiantati [misurazione attività ATPasi  $\text{Na}_{(+)}/\text{K}_{(+)}$ ] se comparati con i pazienti con trapianto di isole non funzionante.

3) P. Fioretto et al, in 2006, confermarono che una condizione di normoglicemia, protrattasi per 10 anni dopo trapianto di pancreas isolato, è in grado di permettere la reversibilità delle lesioni glomerulari secondari al diabete. La condizione di normoglicemia permette inoltre una reversibilità delle lesioni interstiziali ed il riassorbimento dei tubuli atrofici.

4) P. Fiorina, in 2007, ha dimostrato che nei soggetti sottoposti a trapianto simultaneo di rene e pancreas si verifica un miglioramento del metabolismo dei fosfati a livello renale (valutato mediante 31P - spettroscopia a risonanza magnetica), rispetto ai soggetti sottoposti a solo trapianto di rene, suggerendo che il ripristino della funzione  $\beta$  cellulare possa influenzare positivamente anche tali aspetti.

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

L'Autore dichiara di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53. PMID: 15111519.
2. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
3. Fiorina P, Folli F, Zerbini G, et al. Islet transplantation is associated with improvement of renal function among uremic patients with type I diabetes mellitus and kidney transplants. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2150-8.
4. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339 (2): 69-75.
5. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. *Kidney Int* 2006; 69: 907-12.
6. Fiorina P, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Altered kidney graft high-energy phosphate metabolism in kidney-transplanted end-stage renal disease type I diabetic patients: a cross-sectional analysis of the effect of kidney alone and kidney-pancreas transplantation. *Diabetes Care* 2007; 30: 597-603.