

## IL DIABETE DOPO TRAPIANTO DI RENE: DIAGNOSI E TERAPIA

**M. Campise**

U.O di Nefrologia e Dialisi, Pad. Croff, Fondazione Ospedale Maggiore, Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, IRCCS, Milano

### Post-transplant diabetes mellitus: diagnosis and treatment

*Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is a type 2 diabetes that has been described in a high percentage of transplanted patients. This complication has a peak incidence in the first few months after transplantation and increases progressively with the length of observation. PTDM is an independent factor for increased cardiovascular risk among solid-organ transplant recipients. New-onset diabetes after transplantation causes a reduction of patient and graft survival. Factors predisposing to the development of diabetes are Afro-American or Hispanic ethnicity, age above 40 years at transplantation, a cadaver kidney donor, HLA, a positive family history, impaired glucose metabolism, HCV positivity, obesity, autosomal polycystic kidney disease, and immunosuppressive therapy. Immunosuppressive therapy is a strong factor for the development of PTDM with a relative risk of 1.557, 3.060 and 5.568 for rapamycin-, cyclosporine- and tacrolimus-based immunosuppression, respectively.*

*The attention of the transplant physician should focus mainly on preventive measures and intervention directed at modifiable risk factors. Of great importance among the latter is an adequate choice of immunosuppressive regimen, particularly in high-risk patients. (G Ital Nefrol 2007; 24: 547-57)*

### KEY WORDS:

Complications,  
Diabete mellitus,  
Immunosuppression,  
Kidney  
transplantation,  
Prevention

### PAROLE CHIAVE:

Complicanze,  
Diabete mellito,  
Immunosoppressione,  
Trapianto di rene,  
Prevenzione

### ✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Mariarosaria Campise  
U.O. di Nefrologia e Dialisi,  
Pad. Croff  
Fondazione Ospedale Maggiore  
Policlinico  
Via della Commenda, 15  
20122 Milano  
e-mail: campise@policlinico.mi.it

### DEFINIZIONE

L'organizzazione mondiale della Sanità, ha definito il diabete mellito (1) un disordine metabolico ad eziologia multipla caratterizzato da iperglicemia cronica con alterazioni del metabolismo dei carboidrati, dei grassi e delle proteine causato dal deficit di secrezione e/o di azione dell'insulina e associato a complicanze micro (neuropatia, nefropatia e retinopatia) e macrovascolari (infarto miocardico, ictus, vasculopatia periferica). Il DM è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia cardiovascolare (2-4).

I nuovi criteri diagnostici (5, 6) fanno porre diagnosi di diabete al riscontro di valori di glicemia a digiuno superiori a 126 mg/dL o per valori uguali o maggiori di 200 mg/dL a distanza di due ore dal pasto, confermati in controlli successivi eseguiti in giorni diversi. Questi valori glicemici, rappresentano il valore critico per un aumento significativo delle complicanze microvascolari e cardiovascolari (7).

Il diabete mellito che compare dopo trapianto di organi solidi, è un diabete di nuova insorgenza descrit-

to fin dall'inizio dell'attività di trapianto. Un comitato di esperti (8) ha stabilito che anche per questo tipo di diabete, valgono i criteri diagnostici definiti dall'*American Diabetes Association (ADA)*. È prevalentemente un diabete di tipo 2 che si manifesta in assenza di anamnesi precedente positiva. È causato dalla contemporanea presenza di due anomalie: a) una insufficiente secrezione di insulina secondaria all'effetto tossico sulle cellule  $\beta$  di gran parte degli immunosoppressori (inibitori della calcineurina, derivati della rapamicina); b) una resistenza all'insulina, caratterizzata da una ridotta risposta tissutale a normali livelli circolanti della stessa, anch'essa favorita da terapie immunosoppressive specifiche (corticosteroidi, tacrolimus) oppure come condizione precedente il trapianto, esacerbata dalle terapie, dall'obesità e dall'insufficienza renale (9).

La comparsa di diabete post-trapianto, è tra le cause più importanti dell'aumentato rischio di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari nei pazienti portatori di trapianto di organo solido in generale e di trapianto di rene in particolare (8, 10, 11). L'iperglicemia e/o la resistenza insulinica, infatti, favoriscono

**TABELLA I - INFLUENZA DELL'IPERGLICEMIA E/O DELL'INSULINO-RESISTENZA SULL'ATEROGENESI**

Disfunzione endoteliale
Glicosilazione delle LDL
Aumento dell'ossidazione
Aumento dell'immunogenicità
Glicosilazione del collagene
Anomalie funzionali delle piastrine
Stato procoagulante
Dislipidemia diabetica

l'aterogenesi poiché intervengono in una serie di processi metabolici riassunti nella Tabella I (12). Come conseguenza sia la sopravvivenza media del trapianto che quella del paziente, si riducono. La prima a 8.1 anni rispetto ad una media di 11 anni per pazienti normoglicemici. La seconda si riduce di circa il 15% già al secondo anno dopo trapianto (67% verso 83%). Tale riduzione è indipendente da età, anno di trapianto, livelli di albumina e sesso (4). I pazienti che sviluppano diabete, sono inoltre ad elevato rischio per accidenti cerebrovascolari (RR 3.21) e cardiopatia ischemica (RR 2.78 nei maschi e 5.4 nelle femmine) (13, 14). Infine il rischio di morte per cardiopatia ischemica è di circa 20.8 volte superiore nei pazienti trapiantati con diabete rispetto alla popolazione generale (15).

### INCIDENZA E CARATTERISTICHE DEL DMPT

L'incidenza di diabete mellito post-trapianto è stata sottostimata in letteratura a causa di due fattori principali: la mancanza di una definizione universalmente adottata e i periodi di osservazione troppo corti nelle casistiche di riferimento. I dati riportati dalla letteratura indicano una incidenza compresa tra il 2 e il 54% (Tab. II). Secondo i dati dell'USRDS nel periodo compreso tra il 1996 e il 2000, l'incidenza cumulativa di diabete post-trapianto è stata del 9.1%, 16% e 24% a 3, 12 e 36 mesi rispettivamente (16).

Il DMPT ha un andamento bifasico. La prima fase comprende i primi sei mesi dopo trapianto e registra il picco di insorgenza dei nuovi casi (16-18). La seconda fase dopo il sesto mese, si caratterizza invece per la riduzione del numero di nuovi casi dal settimo al dodicesimo mese, ma è seguita da un aumento continuo di nuovi casi che è direttamente proporzionale alla durata dell'osservazione (14). La Tabella III riporta i fattori noti associati alla comparsa di diabete post-trapianto.

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Il diabete mellito post-trapianto è:

- Un diabete di tipo 2 causato dalla ridotta secrezione di insulina
- Un diabete di tipo 2 causato dalla ridotta sensibilità all'insulina
- Un diabete di tipo 2 causato da ridotta secrezione di insulina e ridotta sensibilità all'insulina
- Un diabete di tipo 1 perché è insulino dipendente
- Un diabete di tipo 2 perché non è insulino dipendente.

#### 2) Il diabete mellito post-trapianto è:

- Una complicanza rara
- Una complicanza dei primi sei mesi dopo trapianto
- Una complicanza del primo anno dopo trapianto
- Una complicanza tardiva del trapianto
- Una complicanza con un picco di comparsa nel primo anno seguito da un aumento proporzionale alla durata dell'osservazione.

#### 3) L'incidenza di diabete mellito post-trapianto riportata in letteratura su una casistica ampia è:

- <10% al primo anno, tra il 15 e il 16% al secondo anno, 24% al terzo anno
- 20% al primo anno, tra il 20 e il 25% al secondo anno, >30% al terzo anno
- <10% al primo anno, <15% al secondo anno, <20% al terzo anno
- >10% al primo anno, <15% al secondo anno, >20% al terzo anno
- Non è nota la reale incidenza.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

### DMPT E TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA

Tra i fattori che causano diabete, riveste particolare importanza la terapia immunosoppressiva. Gli immunosoppressori hanno, infatti, una diabetogenicità estremamente variabile. La Tabella IV adattata da un lavoro di Vincenti (19) riporta l'incidenza di diabete con la terapia immunosoppressiva usata negli ultimi anni. Il rischio relativo di sviluppare diabete sulla base della terapia assunta, è risultato pari a 1.557, 3.060 e 5.568 per pazienti trattati con terapie combinate a

TABELLA II - INCIDENZA DI DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO RIPORTATA IN LETTERATURA

Autore	Definizione	Follow-up	Terapia				N. Paz.
			P + AZA	CsA	TAC	SRL	
Incidenza diabete (%)							
Bordeax '87	Glic. bas. >140	2-5	6.4	6.9			47/58
Scantlebury '91	Insulina Antidiab. os	1		7.0	26.0		14/20
Isoniemi '91	Insulina Antidiab. os	2	3.7	12/14.3			88
Ponticelli '90	Non definito	10	12.2	13.3			53/55
Vincenti '96	Insulina >1 settimana	1	5.0	25.4			28/67
Pirsch '97	Insulina >30gg	1		4.0	19.9		151/151
Mayer '97	Insulina >30gg	1		2.1	11.6		145/303
Shapiro '99	Non definito	1.3			9.3/4.7		106/102
Groth '99	Iperglicemia	1		7		20	42
	Insulino dip.			2		2	41
Johnson '00	Insulina >30gg	1			14.0		57
					6.5-19.0		42-42
Miller '00	Insulina >30gg	1			12.2/4.7		41/43

TABELLA III - FATTORI NOTI ASSOCIATI ALLA COMPARSA DI DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO

Etnia nera o ispanica
Età >40 anni al tx
Familiarità diabetica
Intolleranza glucidica
Tx da donatore cadavere
HLA
Tipo di terapia immunosoppressiva
Malattia policistica
Obesità
HCV positività
Sindrome metabolica

base di rapamicina, ciclosporina e tacrolimus rispettivamente (20).

### I CORTICOSTEROIDI

Favoriscono l'insorgenza di diabete mellito aumentando la resistenza insulinica e determinando attraverso l'aumento di peso, una sua insufficiente produzione

(21). La resistenza insulinica si manifesta attraverso un aumento della gluconeogenesi epatica e una ridotta captazione da parte del muscolo, del tessuto adiposo e degli altri tessuti periferici (22, 23).

Con le elevate dosi di mantenimento di corticosteroidi usate in passato, l'incidenza di diabete era prossima al 50% (21), tale incidenza diminuiva in maniera sensibile con dosi di mantenimento inferiori o uguali a 0.5 mg/kg (24). In associazione con la ciclosporina, la riduzione dello steroide, ha consentito di migliorare la tolleranza glucidica nel primo anno dopo trapianto: per ogni mg di riduzione di prednisone, si ha una riduzione della glicemia a 2 ore, di 0.12 mmol/L (2.16 mg/dL) (25).

### GLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Agiscono diminuendo la capacità secretiva del pancreas. Il loro è un effetto diretto sulla  $\beta$ -cellula pancreatica (24).

La ciclosporina agisce attraverso una via calcio e c-AMP dipendente che a sua volta coinvolge la fosfodiesterasi calcio-calmodulina dipendente e le proteine regolatrici Gs e Gi con conseguente riduzione del volume cellulare per inibizione della sintesi di DNA e di RNA messaggero (26).

L'utilizzo della ciclosporina in associazione a dosi

TABELLA IV - INCIDENZA DI DIABETE MELLITO POST-TRAPIANTO CON L'IMMUNOSOPPRESSIONE MODERNA

Autori	Immunosoppressione	N. paz.	%	P
KREIS et al. 2000	SIR + ST + MMF	40	3	NS
	CYA + ST + MMF	38	3	
FIRST et al. 2002	TAC + agenti adiuvanti	245	5.7	0.453
	CYA + agenti adiuvanti	121	3.3	
MARGREITER et al. 2002	TAC + ST + AZA	287	2.0	0.105
	CYA + ST + AZA	273	4.5	
ROMAGNOLI et al. 2002	TAC + ST	77	6.4	
	CYA + ST	328	6.4	
	SIR + CNI + ST	40	15.0	
	AZA + ST	62	3.2	
GONWA et al. 2003	TAC + ST + SIR	185	7.7	0.64
	TAC + ST + MMF	176	7.6	
ROSTAINGet al. 2003	TAC + MMF + DACLIZUMAB	260	0.4	0.001
	TAC + MMF + ST	278	5.4	
WAID et al. 2003	TAC + agenti adiuvanti	131	5.7	NS
	CYA USP modificata + agenti adiuvanti	66	4.7	

ridotte di steroidi ha portato l'incidenza di diabete post-trapianto fino al valore minimo del 6% registrato nei trapianti eseguiti prima del 1995. Dal 1996 in poi, tuttavia si è registrato un nuovo aumento fino all'11% circa dato che è verosimilmente da ascrivere a un aumento dell'età media dei pazienti al momento del trapianto, all'aumento dei pazienti in sovrappeso o francamente obesi e al trattamento con ciclosporina in microemulsione a migliore assorbimento (18).

Anche il tacrolimus agisce diminuendo la capacità secretiva della  $\beta$ -cellula, poiché causa un vero e proprio danno morfologico, aumenta inoltre la resistenza insulinica e inibisce il metabolismo degli steroidi (24). I fattori di rischio per lo sviluppo di diabete in terapia con tacrolimus sono: dosaggi elevati con elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco, concomitante terapia steroidea ad alte dosi, obesità (27). L'effetto diabetogenico del tacrolimus è risultato inoltre essere maggiore in alcuni gruppi di pazienti: nella popolazione pediatrica, negli Afroamericani e negli Ispanici (28-30). Infine la diabetogenicità del tacrolimus, secondaria alla diminuzione della secrezione di insulina, è dose dipendente e reversibile (31). Nel confronto con la ciclosporina, malgrado iniziali minori livelli di insulina nel primo periodo post-trapianto nei pazienti trattati con tacrolimus, non ci sono differenze significative tra i due farmaci nel lungo termine, né per livelli di insulina, né per comparsa di diabete. Dosi ridotte di tacrolimus quali quelle usate attualmente, riducono sensibil-

mente la comparsa di diabete (32). L'insorgenza di diabete è quindi passata dal 20 all'1.4% in schemi immunosoppressivi con tacrolimus a dosi ridotte e in monoterapia (33).

## GLI INIBITORI MTOR

L'attività della via mTOR sembra essere maggiore nei ratti obesi: questo potrebbe indicare una sua implicazione metabolica nella comparsa della resistenza insulinica dell'obesità. La somministrazione di inibitori mTOR potrebbe quindi essere oltremodo favorevole (34). Tuttavia, attraverso un meccanismo immunofillino mediato ma calcineurina indipendente, gli inibitori mTOR determinano una chiusura parziale dei canali del potassio ATP-sensibili con il conseguente iniziale rilascio di insulina che però, in un secondo tempo, si ridurrebbe attraverso la stessa via (35).

In un recente studio che adotta uno schema immunosoppressivo senza inibitori della calcineurina ma con sirolimus in associazione a micofenolato e steroidi, l'incidenza di diabete post-trapianto è riportata nel 10% dei casi (36). Al contrario, la sospensione degli inibitori della calcineurina e la loro sostituzione con sirolimus sembrerebbe non produrre un effetto positivo sul profilo glicometabolico dei pazienti. Il passaggio a sirolimus sarebbe associato ad un peggioramento della resistenza insulinica e ad un aumento della per-

centuale di pazienti con intolleranza glucidica o diabetici (37).

## GLI INIBITORI DELLA SINTESI PURINICA

Sia l'azatioprina, che inibisce le vie *de novo* e di salvataggio della sintesi purinica, che i sali dell'acido micofenolico, che inibiscono in modo selettivo, non competitivo e reversibile l'inosina monofosfato deidrogenasi, non agiscono né sulla secrezione né sulla resistenza insulinica (38).

### TEST DI VERIFICA

#### 1) Il corticosteroidi favoriscono l'insorgenza di mellito post-trapianto:

- Aumentando la resistenza insulinica
- Determinando attraverso l'aumento di peso, una sua insufficiente produzione
- a + b
- Aumentando la gluconeogenesi epatica
- Riducendo la captazione insulinica da parte del muscolo, del tessuto adiposo e degli altri tessuti periferici.

#### 2) La ciclosporina favorisce l'insorgenza di diabete mellito post-trapianto:

- Diminuendo la capacità secretiva del pancreas
- Per un effetto diretto sulla  $\beta$ -cellula pancreatica
- Solo a
- Solo b
- a + b.

#### 3) Il tacrolimus favorisce l'insorgenza di diabete mellito post-trapianto:

- Causando un danno morfologico che diminuisce la capacità secretiva della  $\beta$ -cellula
- Diminuendo il metabolismo degli steroidi
- Aumentando la resistenza insulinica
- a, b e c sono vere
- a, b e c sono false.

#### 4) Gli inibitori mTOR:

- Non causano diabete
- Causano diabete se somministrati a dosi elevate
- Possono causare diabete
- Possono proteggere dal diabete
- Agiscono con un meccanismo simile a quello della ciclosporina.

## LA GESTIONE DEL PAZIENTE

### Il periodo pre-trapianto

I pazienti in dialisi o con insufficienza renale avanzata, sono portatori di uno o più fattori di rischio diabetogeno e cardiovascolare. L'insufficienza renale cronica di IV e V stadio è infatti associata ad un'aumentata resistenza insulinica che favorisce dislipidemia, proliferazione delle cellule muscolari lisce, stato pro-trombotico, elevati livelli di uricemia, sodio ritenzione e ipertensione (12). Al quadro metabolico sostenuto dall'insufficienza renale cronica vanno aggiunti: la familiarità diabetica, l'etnia, il cosiddetto stile di vita, la presenza di intolleranza glucidica, l'obesità, l'età avanzata, il rapido aumento di peso secco in emodialisi, la malattia di base e la positività per il virus C dell'epatite (16, 39, 40) Per quanto riguarda la positività per i virus epatotropi, se è un dato acquisito l'aumentata incidenza di diabete post-trapianto nei pazienti HCV positivi (41, 42), non vi è alcuna evidenza in letteratura che anche la positività per il virus B possa aumentare il rischio di sviluppare diabete post-trapianto neppure nel trapianto di fegato (43). Controverse sono le opinioni riguardanti l'influenza del fenotipo sulla possibilità di sviluppare diabete. Secondo alcuni Autori il fenotipo HLA-B27 sarebbe associato ad un aumento di 5 volte il rischio di sviluppare diabete post-trapianto (44) mentre il fenotipo HLA A2 risulterebbe avere un valore protettivo (17), altri infine non hanno trovato alcuna correlazione tra fenotipo e insorgenza di diabete (45).

Al momento dell'immissione in lista per trapianto è quindi essenziale una anamnesi accurata e una scelta individualizzata della terapia immunosoppressiva associate a chiare informazioni sull'attuale stato glicemico del paziente. La glicemia basale ha dimostrato un valore predittivo in termini di rischio cardiovascolare e mortalità in pazienti con intolleranza glucidica nota (46). Il test da carico orale di glucosio deve invece essere riservato a pazienti normoglicemici al fine di far emergere una eventuale intolleranza glucidica. Poiché il tempo di permanenza in lista di attesa è imprevedibile, anche il carico orale di glucosio dovrebbe essere ripetuto a cadenza biennale sulla base del tempo di attesa.

Va ricordato poi che alcuni pazienti possono sviluppare iperglicemie occasionali o un diabete temporaneo quale il diabete gestazionale o un diabete trattato con antidiabetici orali per periodi inferiori al mese per esempio in occasione di trattamenti immunosoppressivi della malattia di base. Questi pazienti devono essere considerati ad elevato rischio in ogni momento del trapianto, e devono essere seguiti con estrema attenzione.

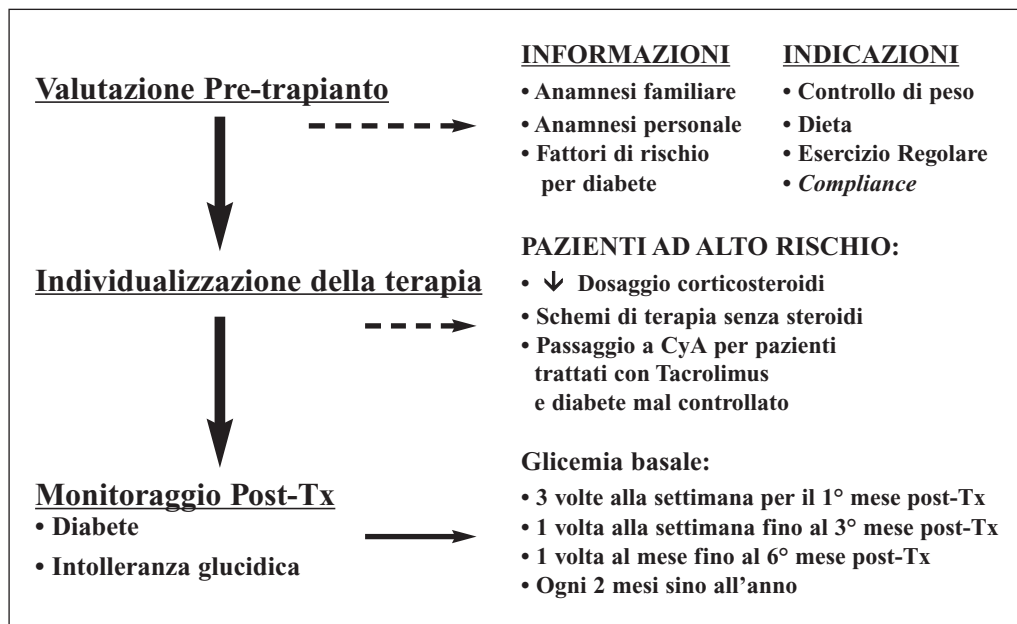


Fig. 1 - Algoritmo per la valutazione del rischio di sviluppare diabete post-trapianto.

## IL PERIODO POST-TRAPIANTO

### Il primo anno

È un dato ormai acquisito che il controllo della glicemia a digiuno deve essere fatto con estrema frequenza nel primo periodo post-trapianto (Fig. 1)

Le Linee Guida Americane consigliano un controllo settimanale nel primo mese e qualora i valori di glicemia risultino compresi tra 110 e 125 mg/dL è indicata l'esecuzione del test da carico orale di glucosio. Dopo il primo mese i controlli della glicemia a digiuno dovrebbero essere trimestrali fino al termine del primo anno, e annuali negli anni a seguire (8).

È opinione di chi scrive che una frequenza maggiore di controlli debba essere consigliata in particolare nei pazienti con familiarità e/o anamnesi positiva per diabete "occasionale" e in coloro che sperimentino una complicanza immunologica richiedente l'utilizzo di steroidi ad alte dosi o un rinforzo della terapia steroidea di mantenimento.

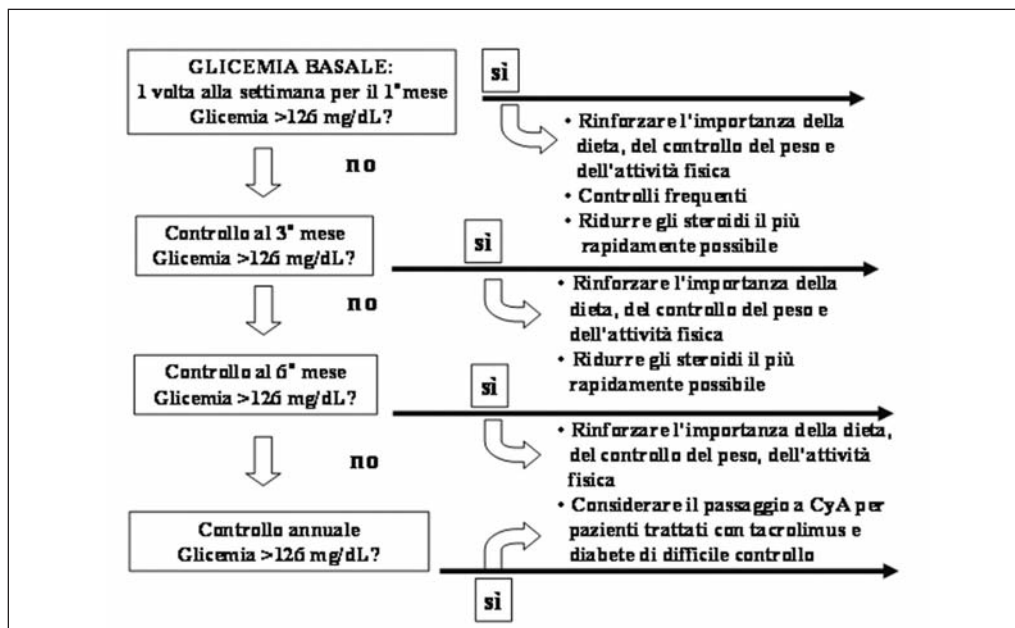
Controverso è ancora l'utilizzo dell'emoglobina glicata come test diagnostico precoce per il diabete post-trapianto. In un recente lavoro di Hoban (47), questo test che fornisce informazioni sullo stato glicemico del paziente nei tre mesi precedenti, è stato usato come criterio identificativo predittivo di diabete in 199 pazienti con almeno tre mesi di trapianto. Sulla base di un valore soglia di 6.1% per l'emoglobina glicata, è stata valutata l'influenza di età, razza, indice di massa corporea, tipo di inibitore della calcineurina, dose di steroidi, eventuali episodi di rigetto sull'assetto glicemico

dei pazienti. Il 10% dei soggetti studiati aveva valori elevati di emoglobina glicata a cui risultavano essere associate glicemie basali ai limiti superiori della norma e quindi indicative di intolleranza glucidica, e la razza Afroamericana. Gli Autori concludono che il dosaggio dell'emoglobina glicata, può essere usato come test diagnostico precoce per l'insorgenza di diabete post-trapianto in particolare nella popolazione Afroamericana. È utile ricordare come specificato nei criteri di esclusione dello studio, che il test può essere influenzato dalla presenza di anemia, di insufficienza renale o da recente emotrasfusione. Inoltre la scelta di un valore soglia di 6.1% è arbitrario. Infatti, gli studi che hanno esaminato l'utilità di questo test a scopo diagnostico, hanno indicato che i valori soglia da utilizzare devono essere di 2 DS sopra la media dei valori non diabetici. Riteniamo quindi che al momento attuale l'emoglobina glicata debba essere usata come test di *follow-up* oppure essere associata a test più precisi quali il test da carico orale di glucosio se la finalità è quella di un approfondimento diagnostico in un diabete di recente insorgenza. Comunque l'unico test attualmente approvato in ambito internazionale (7) a scopo diagnostico è la glicemia a digiuno.

### Il lungo termine

Poiché come già detto, la comparsa di diabete non è una complicanza relativa solo al primo periodo post-trapianto, ma aumenta con la durata dell'osservazione, la sorveglianza su questa complicanza non deve mai diminuire. Al primo riscontro di iperglicemia, la

Fig. 2 - Approccio per gradi al controllo della glicemia dopo trapianto.



ADA (7) consiglia una approccio per gradi (Fig. 2). La prima terapia non è farmacologica, ma comprende un programma educativo e correttivo dello stile di vita. In particolare dovrebbe essere impostato un programma chiaro con obiettivi a scadenza bimestrale o quadrimestrale che il paziente deve essere stimolato a raggiungere. Se questo non è sufficiente, si passa alla terapia farmacologica.

La maggior parte dei farmaci antidiabetici in commercio, non ha controindicazioni nel trapianto fatta eccezione per la metformina e l'acarbose che devono essere usati con cautela in presenza di alterazione della funzione renale e i tiazolidinedioni che nel trapianto di fegato e in quello di cuore richiedono attenzione poiché possono causare effetti collaterali quali l'aumento degli enzimi epatici, la comparsa di edemi e il peggioramento di una preesistente insufficienza cardiaca congestizia. L'uso delle sulfaniluree sembra invece essere più sicuro e non sono state riportate interazioni farmacologiche con la terapia immunosoppressiva (48). Nella Tabella V vengono riportati gli antidiabetici orali e le loro caratteristiche principali in rapporto al meccanismo di azione e alla tipologia di paziente in cui sono indicati. Se anche questo passo non dovesse portare a un controllo ottimale della glicemia, si deve ricorrere all'insulina: è consentito l'utilizzo di tutti i tipi di insulina disponibili. Per quanto riguarda l'associazione con l'antidiabetico orale, non esistono studi che confrontino i diversi tipi di antidiabetico nella popolazione trapiantata, né studi che diano informazione sulla associazione. È pleonastico sottolineare che queste terapie, debbano essere stabi-

lite e gestite dallo specialista diabetologo a cui il paziente deve comunque essere indirizzato.

#### La modifica della terapia immunosoppressiva

Le modifiche della terapia immunosoppressiva alla comparsa di diabete, devono tener conto sia del rischio immunologico del paziente rispetto alla condizione clinica che sottende la modifica, che dell'anzianità del trapianto e soprattutto della possibilità di evitare le complicanze diabetiche a breve e lungo termine.

A tale proposito sono stati proposti alcuni algoritmi di modifica in particolare per i pazienti in terapia con tacrolimus (32). È consigliato il mantenimento di livelli di farmaco per il primo mese secondo questi Autori tra 10 e 20 ng/mL. Se possibile dopo questo periodo, sospendere gli steroidi e ridurre i livelli plasmatici di tacrolimus a 5-7 ng/mL fino al terzo mese. Se ciò non fosse sufficiente a rendere il paziente normoglicemico, in assenza di rischio immunologico elevato, considerare la sostituzione del tacrolimus con farmaci non diabetogeni quali il micofenolato o i derivati della rapamicina.

Nel momento in cui vengono sospesi gli steroidi o viene ridotto il tacrolimus, deve essere controllata con estrema frequenza la glicemia per diminuire consensualmente la dose di antidiabetici orali o di insulina. Infatti, in questa fase, il rischio di ipoglicemia è estremamente elevato e gli eventuali sintomi da ipoglicemia devono essere indagati molto attentamente. È utile anche il controllo del peso poiché un suo aumento

TABELLA V - ANTIDIABETICI ORALI E INDICAZIONI CLINICHE

Antidiabetico	Indicazioni	Vantaggi	Svantaggi
Sulfaniluree	Diabete tipo 2 recente Durata <5 anni	Azione su glicemia basale Basso costo	Aumento di peso Rischio di ipogl.
Meglitinidi	Diabete tipo 2 recente Elevata glicemia postprandiale	Diminuito rischio di ipoglicemia Azione breve Dose aggiustabile ai pasti	Costo elevato
Biguanidi	Sovrappeso/ Obesità Insulino-resistenza	Non aumento di peso Diminuito rischio di ipoglicemia	Effetti collaterali gastrointestinali Costo elevato Rare acidosi lattiche
Tiazolidinedioni	Insulino-resistenza Sovrappeso/Obesità	Diminuita richiesta di insulina Diminuito rischio di ipoglicemia	Costo elevato Aumento di peso
Alfaglicosidasi inibitori	Elevata glicemia postprandiale	Diminuito rischio di ipoglicemia	Costo elevato Effetti collaterali gastrointestinali

potrebbe indicare un aumentato apporto alimentare secondario all'ipoglicemia.

Va infine detto che in pazienti in cui il diabete è di difficile gestione, il passaggio da tacrolimus a ciclosporina può migliorare il metabolismo glucidico (49). Questa modifica terapeutica può risultare più sicura in soggetti ad elevato rischio immunologico in cui la sospensione degli inibitori della calcineurina e il passaggio a farmaci quali il micofenolato o gli inibitori del segnale di proliferazione, potrebbe non essere sufficiente a garantire un'adeguata protezione antirigetto.

#### Prevenzione delle complicanze diabetiche

In accordo con le indicazioni delle Linee Guida della ADA (7), i pazienti con DMPT devono essere sottoposti a controlli annuali di HDL, LDL, colesterolo totale e trigliceridi. Ciò permette di stratificare il rischio cardiovascolare per valori di lipidi. Vengono considerati ad elevato rischio per complicanze cardiovascolari i pazienti con colesterolo totale >230 mg/dL, LDL >155, HDL <30, trigliceridi >200. La terapia ipolipemizzante deve essere aggressiva, poiché solo in questo modo è possibile ridurre il rischio. Il trattamento ottimale oltre al regime dietetico, è quello con fibrati o statine. I primi devono essere utilizzati in caso di ipertrigliceridemia ricordando che tutti, con la sola eccezione del gemfibrozil, sono potenzialmente nefrotossici: aumentano

la creatinina in modo reversibile e possono produrre miopatia e rhabdomiolisi. Particolare attenzione deve essere posta all'uso del fenofibrato che soprattutto in presenza di insufficienza renale, può causare riduzione dei livelli plasmatici di ciclosporinemia (50). Le statine hanno dimostrato notevoli benefici anche nei pazienti trapiantati (51). L'associazione con i fibrati aumenta il rischio di miopatia e rhabdomiolisi. Nella prevenzione delle complicanze diabetiche va incluso annualmente anche un controllo oculistico e dei piedi. È importante che il paziente riferisca al proprio medico ogni alterazione a carico della cute degli arti inferiori.

L'esame delle urine eseguito costantemente, è utile a rilevare la comparsa di microalbuminuria o di un eventuale peggioramento di una preesistente proteinuria che possono precedere alterazioni della funzione renale.

Infine anche il monitoraggio della pressione arteriosa è un cardine nella prevenzione del deterioramento della funzione del trapianto. La terapia antipertensiva nei pazienti trapiantati che sviluppano diabete dovrebbe essere iniziata con gli ACE-inibitori e con l'eventuale aggiunta di altri farmaci per raggiungere i valori desiderati. L'uso degli ACE-inibitori deve prevedere l'esclusione della stenosi dell'arteria renale e se fatto nei primi sei mesi dopo trapianto, controlli frequenti dei livelli di inibitore della calcineurina.

Lo scopo della gestione del paziente che diventa diabetico dopo trapianto resta però il perfetto controllo



della glicemia poiché come già dimostrato per la popolazione generale, questo obiettivo può abbassare in maniera significativa la morbilità associata al diabete.

## CONCLUSIONI

Molti pazienti con insufficienza renale cronica o in dialisi hanno già uno stato di intolleranza glucidica a causa di una ridotta produzione di insulina. Sono pazienti che hanno poca riserva di  $\beta$ -cellule e quindi sono a rischio di sviluppare diabete post-trapianto. A questo gruppo appartengono i soggetti più anziani e gli obesi che rappresentano una componente in progressivo aumento tra i pazienti in lista d'attesa per trapianto. Anche i pazienti cosiddetti "non a rischio", devono essere protetti dalla complicanza diabetica identificando i fattori predittivi individuali (complicanze immunologiche) e adottando criteri preventivi mirati.

Agli specialisti è richiesta estrema e costante attenzione nella prevenzione del diabete responsabile di elevata morbilità e mortalità soprattutto con l'allungamento della vita media dei trapianti. Grande è l'importanza di un adeguato controllo glicemico e della prevenzione delle complicanze quali la neuropatia, la cecità, le infezioni, l'insufficienza renale e la temibile arteriopatia periferica che troppo spesso ancora esita in amputazioni. Tuttavia il rischio maggiore è rappresentato dalle complicazioni cardiache: la sola comparsa di valori di glicemia ai limiti superiori della norma determina un aumento del rischio cardiovascolare da due a quattro volte.

Un rischio particolare di sviluppare diabete mellito riguarda i pazienti di etnia Afroamericana e Ispanica, i pazienti con preesistenti anomalie del metabolismo glucidico, i pazienti positivi per il virus C dell'epatite e i pazienti con familiarità positiva. Per tutti va ribadita l'importanza della scelta della terapia immunosoppressiva che deve essere mirata all'utilizzo di farmaci a scarso potenziale diabetogeno. È auspicabile inoltre che nella gestione del paziente trapiantato diabetico vengano coinvolti più specialisti in accordo con le proprie competenze, le necessità del paziente e le possibilità offerte dal centro trapianti.

Con un'attenzione costante e a tempo indefinito, verso passati, presenti e potenziali rischi di sviluppare diabete e una terapia aggressiva alla sua comparsa, questa complicanza potrà diventare meno frequente e temibile e non inficiare il buon risultato del trapianto ma soprattutto la durata e la qualità della vita dei pazienti.

## TEST DI VERIFICA

### 1) L'insufficienza renale cronica di IV e V stadio:

- È associata ad un'umentata resistenza insulinica
- È associata a una diminuita resistenza insulinica
- Non determina alterazioni della sensibilità insulinica
- Favorisce la dislipidemia
- È causa di intolleranza glucidica.

### 2) I pazienti trapiantati con positività per il virus C dell'epatite:

- Non hanno un'umentata incidenza di diabete post-trapianto
- Hanno un'umentata incidenza di diabete post-trapianto
- Hanno un'incidenza di diabete post-trapianto minore dei pazienti HBV positivi
- Hanno un'umentata incidenza di diabete post-trapianto solo se la malattia è in fase attiva
- Hanno un'umentata incidenza di diabete post-trapianto solo con alcuni schemi immunosoppressivi.

### 3) La glicemia basale ha dimostrato un valore predittivo in termini di rischio cardiovascolare e mortalità:

- In pazienti normoglicemici
- In pazienti diabetici al momento del trapianto
- In pazienti che sviluppano diabete post-trapianto
- In pazienti con intolleranza glucidica nota
- In tutti i pazienti.

### 4) I farmaci antidiabetici orali non hanno controindicazioni all'uso nel trapianto:

- Vero
- Falso
- Solo se usati a dosi ridotte
- Solo se usati con l'insulina
- Solo se la glicemia non è ben controllata dalla dieta.

### 5) Se un paziente in terapia con tacrolimus sviluppa diabete è opportuno:

- Controllare dose e livelli plasmatici di farmaco
- Sostituire il tacrolimus con la ciclosporina
- Ridurre la dose di steroidi ed attendere
- Sospendere il farmaco
- Sostituire il tacrolimus con la ciclosporina.

## RIASSUNTO

Il diabete mellito post trapianto è un diabete di tipo 2 descritto in elevata percentuale fin dall'inizio dell'attività di trapianto. L'incidenza di nuovi casi è massima nei primi sei mesi dopo trapianto e tende ad aumentare dopo il primo anno con l'allungamento del tempo di osservazione. Il diabete post trapianto è un fattore indipendente di aumentato rischio cardiovascolare nei pazienti trapiantati. La sua comparsa determina riduzione della sopravvivenza del paziente e dell'organo. Fattori favorevoli la comparsa di diabete post trapianto sono: l'etnia afro americana o ispanica, l'età > di 40 anni, il donatore cadavere, L'HLA, la familiarità diabetica, l'intolleranza

glucidica, la positività per il virus C dell'epatite, l'obesità, la malattia policistica e la terapia immunosoppressiva. Il potenziale diabetogeno dei farmaci immunosoppressori è molto variabile: il rischio relativo di sviluppare diabete sulla base della terapia assunta, è risultato pari a 1,557, 3,060 e 5,568 per pazienti trattati con terapie combinate a base di rapamicina, ciclosporina e tacrolimus rispettivamente.

L'attenzione del clinico deve essere mirata sia alla prevenzione che alla terapia del diabete e delle sue complicanze. Per tale motivo, una anamnesi accurata e la scelta di una adeguata terapia immunosoppressiva rivestono estrema importanza in tutti i pazienti ma soprattutto in quelli considerati a maggior rischio.

## BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Report of a WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva. World Health Organization, 1999.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 15: 539-53.
- Viberti G. Diabetes mellitus: a major challenge in transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33 (Suppl. 5A): S3-7.
- Cosio FG, Pesavento TE, Sunny K, Osei K, Henry LM, Ferguson R. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002; 62: 1440-6.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: (Suppl. 1): S1-147.
- American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: S33-50.
- Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, et al. New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. Proceedings of an international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 2003; 75 (10 Suppl.): S53-24.
- Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 953-65.
- Friedman EA, Shyh TP, Beyer MM, Manis T, Butt KM. Post-transplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985; 5: 196-202.
- Jindal RM, Hjelmsaeth J. Impact and management of post-transplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2000; 70 (11 Suppl.): S58-63.
- Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4 (Suppl. 1): S13-8.
- Kasike BL, Guijarro C, Massy ZA, et al. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.
- Kasike BL, Chakkeri HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735-43.
- Lindholm A, Albrechtsen D, Frodin L, et al. Ischemic Heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* 1995; 60: 451-7.
- Kasike B, Snyder J, Gilbertson D, Matas A. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-85.
- Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation in the cyclosporine era-an analysis of risk factors. *Transplantation* 1991; 51: 343-7.
- Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry LM, Ferguson R. Post-transplant diabetes mellitus: Increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001; 59: 732-7.
- Vincenti F. A decade of progression in kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: S52-61.
- Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Grogger GC, Wrenshall LE, Stevens B. New-Onset diabetes after kidney transplantation: an application of 2003 International guidelines. *Transplantation* 2005; 80: 945-52.
- Gunnarsson R, Arner P, Lundgren G, et al. Diabetes mellitus a more-common-than- believed complication of renal transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 1280-1.
- Benhamou PY, Penforins A. Natural history, prognosis, and management of transplantation-induced diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28: 166-75.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, et al. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 1997; 64: 979-83.
- Weir MR, Fink JC. Risk for post-transplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medication. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1-13.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kosstad J, et al. Tapering off prednisolone and cyclosporine the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 829-35.
- Gillison SL, Bartlett ST, Curry DL. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion a beta cell-specific alteration of islet tissue function. *Transplantation* 1991; 52: 890-5.
- Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, et al. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacro-

- limus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 221-7.
28. Al-Uzri A, Stablein DM, A Chon R. Post-transplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTC). *Transplantation* 2001; 72: 1020-4.
  29. Neylan JF, for the FK506 Kidney transplant Study Group. Racial differences in renal transplantation after immunosuppression with tacrolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 515-23.
  30. Walczak DA, Calvert D, Jarzembawski TM, et al. Increased risk of post transplant diabetes mellitus despite early steroid discontinuation in Hispanic kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2005; 19: 527-31.
  31. Van Duijnhoven EM, Maarten HLC, Johannes MM, et al. Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 213-20.
  32. Van Dunhoven EM, Boots JMM, Christiaans MHL, Van Hooff JP. Metabolic aspects of tacrolimus in renal transplantation. Consequences for the choice of an immunosuppressive regimen and for the management of post-transplant diabetes mellitus. *Minerva Urol Nefrol* 2003; 55: 1-10.
  33. Vitko S, Klinger M, Salamela K, et al. Two corticosteroid-free regimens-tacrolimus monotherapy after basiliximab administration and tacrolimus/ mycophenolate mofetil- in comparison with a standard triple regimen in renal transplantation: result of the Atlas Study. *Transplantation* 2005; 80: 1734-41.
  34. Khamazina L, Veilleux A, Bergeron S, Marette A. Increased activation of the mammalian target of rapamycin pathway in live rand skeletal muscle of obese rats: possible involvement in obesity-linked insulin resistance. *Endocrinology* 2005; 146: 1473-81.
  35. Fuhrer DK, Kobayashi M, Jiang H. Insulin release and suppression by tacrolimus, rapamycin and cyclosporin A are through regulation of the ATP-sensitive potassium channel. *Diabetes Obes Metab* 2001; 3: 393-402.
  36. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am J Transplant* 2006; 6: 514-22.
  37. Teutonico A, Schena PF, Di Paolo S. Glucose metabolism in renal transplant recipients: effect of calcineurin inhibitor withdrawal and conversion to sirolimus. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3128-35.
  38. Platz KP, Sollinger HW, Hullett DA, et al. RS-61443-a new potent immunosuppressive agent. *Transplantation* 1991; 51: 27-31.
  39. de Mattos AM, Olyaei AJ, Prater JC, et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67: 714-20.
  40. Duclux D, Motte G, Vautrin P, et al. Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1244-6.
  41. Yildiz A, Yazici H, Akkaya V, et al. Association between hepatitis C virus infection and development of post-transplantation diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Transplantation* 2002; 74: 1109-13.
  42. Bloom RD, Rao V, Weng F, et al. Association of Hepatitis C with post-transplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1374-80.
  43. Bigam DL, Carpentier A, Wanless IR, et al. Hepatitis C related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 87-90.
  44. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001; 33 (Suppl. 5A): S8-18.
  45. Torres-Romero LF, Santiago-Delpin EA, de Echegaray S, et al. HLA is not predictive of post-transplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2006; 38: 914-5.
  46. The DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-21.
  47. Hoban R, Giolda B, Temkit M, et al. Utility of HbA1c in the detection of subclinical post renal transplant diabetes. *Transplantation* 2006; 81: 379-83.
  48. Sagedal S, Hartmann A, Bergan S, et al. Glipzide treatment of post-transplant diabetes does not interfere with cyclosporine pharmacokinetics in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 1998; 12: 553-6.
  49. Wyzagal J, Oldakowska-jedinak U, Paczek L, et al. Post-transplantation diabetes mellitus under calcineurin inhibitor. *Transplant Proc* 2003; 35: 2216-8.
  50. Jhon JP, Laven J, Kiberd BA. Use of ezetimibe in hypercholesterolemic kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4: 545.
  51. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, et al. Patient survival after transplantation III. The effect of statin. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 638-43.