

## Lettere alla redazione

A partire da questo numero la Rivista si arricchisce di una nuova Rubrica dedicata a quesiti e commenti posti dal lettore. Ciò allo scopo di sviluppare un ampio dibattito sui problemi riguardanti la Diabetologia e una più efficace interazione tra tutti coloro che lavorano o sono interessati a questo importante settore della Medicina. L'invito è, quindi, a una ampia partecipazione.

Il Direttore Scientifico

### Linee guida, nefropatia diabetica e trapianti di pancreas

Decenzio Bonucchi

Ambulatorio Rene-Diabete, Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Policlinico di Modena  
Franco Ghini, Bruno Madeo  
Ambulatorio Rene-Diabete, Centro per la Cura del Diabete, Azienda USL Modena

*L'ultimo capitolo delle Linee Guida per la Nefropatia Diabetica (1), riguardante il trattamento del paziente con insufficienza renale terminale, non contiene una valutazione del tipo di evidenza, né della forza delle raccomandazioni. Ciò non significa che ci si possa abbandonare a proposte arbitrarie ed opinabili, ma lascia spazio ad una discussione più ampia rispetto all'angusta e timida revisione del Position Statement sui trapianti di pancreas da parte dell'ADA (2).*

*L'argomento trapianti di pancreas è in effetti il tema caldo dei nostri giorni, per motivi clinici, ma anche e soprattutto per motivi ideologici e relazionali, perché porta di necessità ad affrontare il problema dell'approccio multidisciplinare al paziente diabetico.*

*Il Gruppo di Studio SID sulla Nefropatia Diabetica è una delle sedi idonee e legittimate in cui dare risposta, solida e spregiudicata, alla domanda "chi deve fare cosa e quando".*

*L'evidenza attuale dice che il trapianto combinato rene-pancreas è salvavita, specie quando realizzato prima dell'ingresso in dialisi (3). Questo non emerge dalle Linee-Guida.*

*Dal punto di vista farmaco-economico, il paziente diabetico comporta costi diretti quasi doppi rispetto all'uremico standard (4). Anche questo punto non compare nel lavoro del Gruppo di Studio.*

*Il meccanismo con cui attualmente il diabetico giunge alla valutazione trapiantologica è di due tipi: spontaneo, basato sul tam-tam dei pazienti, oppure legato all'attività di rari "clusters" multidisciplinari (quasi sempre legati ad un Centro Trapianti), dove l'incontro di diabetologi e nefrologi fa scattare precocemente il meccanismo di valutazione per il trapianto di pancreas (5, 6).*

*Se è vero che il trapianto di pancreas isolato si muove ancora nei meandri etici e clinici della corretta indicazione, per il trapianto combinato rene-pancreas la situazione è completamente diversa.*

*Il contributo della malattia renale alla definizione del rischio cardiovascolare (attraverso la dimostrazione del ruolo decisivo della proteinuria e della riduzione del filtrato glomerulare) (7, 8) non lascia dubbi sulla prognosi a cui il diabetico tipo 1 è destinato durante il transito dai 60 mL/min di filtrato ai canonici 30 mL/min, ancora oggi proposti (ma non largamente praticati) come limite oltre il quale innescare l'iter verso il trapianto combinato.*

*Le complicanze cardiovascolari e il deterioramento generale del paziente esposto ai danni della proteinuria, dell'insufficienza renale, dell'anemia e dell'iperparatiroidismo portano all'eliminazione fisica e biologica di un numero attualmente non calcolabile di diabetici, altrimenti candidabili al trapianto combinato.*

*Se da un lato il nefrologo può condividere l'entusiasmo diabetologico legato alle nuove strategie di terapia ipoglicemizzante, che stanno riducendo l'incidenza della nefropatia diabetica (9), dall'altro il diabetologo non può ignorare i limiti dei risultati che si ottengono ogni giorno sul campo (10).*

*Oggi la domanda di trapianto di pancreas è inferiore all'offerta di organi (11): ciononostante diabetici-uremici continuano ad arrivare al trattamento dialitico*

*cronico, che non è in grado di offrire esiti e qualità di vita paragonabili a quelli del trapianto combinato (12). La comunità degli "internisti", aggregata in ambulatori dedicati alla nefropatia diabetica, dovrebbe implementare il percorso verso il trapianto rene-pancreas. Assisteremo così a quello che già è accaduto per il trapianto di rene: dallo scetticismo iniziale sugli esiti a distanza, legato ai rischi dell'immunosoppressione e della chirurgia (il pessimismo della ragione), passare-*

*mo all'utilizzo su larga scala di una risorsa in continua espansione, grazie a schemi terapeutici più "leggeri" e al perfezionamento delle tecniche chirurgiche (l'ottimismo della volontà).*

*In questo percorso, il nefrologo con esperienza di trapianto deve dare il proprio contributo clinico. È nelle regole del gioco: appena raggiunto uno standard, è necessario superarlo, ridefinirlo, per progredire.*

## Bibliografia

1. Gruppo di Studio SID "Nefropatia Diabetica". Linee guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica. *Il Diabete* 18: 30-52, 2006.
2. American Diabetes Association. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27: S105, 2004.
3. Pruijm MT, de Fijter HJ, Doxiadis II, Vandenbroucke JP. Preemptive versus non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single center, long-term, follow-up study. *Transplantation* 81: 1119-1124, 2006.
4. Joice AT, Iacoviello JM, Nag S et al. End-stage renal disease-associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 27: 2829-2835, 2004.
5. Piccoli GB, Mezza E, Gino M et al. Referral of type 1 diabetic patients to a nephrology unit: Will pre-emptive transplantation change our life? *J Nephrol* 17: 275-283, 2004.
6. Bonucchi D, Malaguti V, Ganci S et al. Il trapianto precoce di rene-pancreas previene l'ingresso in dialisi dei diabetici tipo 1. *G Ital Nefrol* 22: S125-S127, 2005.
7. Leoncini G, Viazzi F, Parodi D et al. Mild renal dysfunction and subclinical cardiovascular damage in primary hypertension. *Hypertension* 42: 14-18, 2003.
8. Yuyun MF, Khaw K-T, Luben R et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 33: 189-198, 2004.
9. Finne P, Reunanen A, Stenman S et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 294: 1782-1787, 2005.
10. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. *Br Med J* 311: 973-977, 1995.
11. Dati CRT-Emilia-Romagna 2006.
12. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: S25-S29, 2004.

**N**ella lettera dei Colleghi Bonucchi, Ghini e Madeo viene criticato il fatto che l'ultimo capitolo delle Linee Guida per la Nefropatia Diabetica (1), riguardante il trattamento del paziente con insufficienza renale terminale, non contenga una valutazione del tipo di evidenza, né della forza delle raccomandazioni. In effetti, come più volte ribadito nelle riunioni del Gruppo di Studio nel cui ambito le Linee Guida sono state discusse, è stata una precisa scelta degli estensori quella di limitare tale valutazione, che peraltro rappresenta il principale elemento di novità rispetto alla stesura precedente, alle tematiche di più stretta competenza diabetologica quali screening, diagnosi e monitoraggio, controllo glicemico, terapia antipertensiva, ipolipemizzante ed antiaggregante, abolizione del fumo e dieta ipoproteica, e di lasciare invece fuori quelle di

natura squisitamente nefrologica, che, a nostro avviso, avrebbero richiesto un ambito più vasto di discussione e confronto. Non a caso, l'ultima raccomandazione espressa è proprio quella riguardante il momento cui si debba far ricorso allo specialista nefrologo o comunque ad un medico esperto nella cura della nefropatia diabetica.

Tra le tematiche rimaste fuori da questo tipo di valutazione vi è certamente il trapianto di pancreas che, tuttavia, richiederebbe un consesso di discussione ancora più ampio che non quello relativamente angusto del Gruppo di Studio SID sulla Nefropatia Diabetica, affinché si possa fornire una risposta adeguata alla domanda "chi deve fare cosa e quando" sollevata dai Colleghi. Infatti, riteniamo essenziale ricorrere al contributo non soltanto dei nefrologi, ma anche dei diabetologi che si

occupano della selezione e del follow-up post-trapianto dei pazienti e degli stessi chirurghi trapiantologi. Inoltre, poiché il trapianto solitario di pancreas rappresenta una valida opzione nel trattamento dei pazienti non uremici nei quali il rischio di complicanze del diabete sia maggiore di quello legato alle procedure chirurgiche e alle terapie immunosoppressive, dovrebbero essere coinvolte anche altre figure specialistiche.

Riguardo poi al merito delle obiezioni sollevate dai colleghi, riteniamo che, a tutt'oggi, non vi sia ancora l'evidenza clinica incontrovertibile che il trapianto combinato rene-pancreas sia "salvavita" rispetto al solo trapianto di rene, per lo meno non in misura tale da giustificare l'inserimento di una raccomandazione in tal senso in un documento di Linee Guida che superi il Position Statement sui trapianti di pancreas da parte dell'ADA (2). L'ultima relazione dello United Network for Organ Sharing (UNOS) e dell'International Pancreas Transplant Registry (IPTR) ha mostrato un progressivo miglioramento della sopravvivenza d'organo nei trapianti di pancreas eseguiti nel mondo nel 2002-2003 (85%), rispetto a quelli eseguiti nel 1988-1989 (75%), miglioramento da attribuire a fattori sia tecnici sia immunologici (3). Il trapianto simultaneo di rene e pancreas prima dei 50 anni di età sembra effettivamente associarsi ad un miglioramento a lungo termine della sopravvivenza dei pazienti rispetto al solo trapianto di rene da cadavere (4). Anche la sopravvivenza d'organo è risultata in genere superiore nei pazienti diabetici sottoposti a trapianto doppio rispetto a quelli con trapianto di solo rene (5, 6). Tuttavia, un'analisi multivariata del database UNOS ha mostrato che la maggiore sopravvivenza del paziente e dell'organo trapiantato nel trapianto doppio rispetto al trapianto di solo rene era da attribuire ad una combinazione più favorevole di fattori relativi al donatore ed al ricevente, in particolare l'età più giovane di questi, e non al trapianto di pancreas in sé (7). Inoltre, nello studio in cui il trapianto combinato rene-pancreas è stato definito dagli autori stessi "salvavita" rispetto al solo

trapianto di rene, la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con il doppio trapianto era effettivamente superiore a quella riscontrata nei pazienti cui era stato trapiantato il solo rene, ma non quando quest'ultimo proveniva da soggetto vivente (8). Lo stesso studio citato dai Colleghi nella loro lettera, fa riferimento soltanto alla maggiore sopravvivenza che il doppio trapianto garantisce se effettuato prima dell'ingresso in dialisi (9), cosa peraltro vera anche per il solo trapianto di rene (10). Riteniamo comunque che il motivo principale cui imputare l'assenza, al momento attuale, di una chiara evidenza clinica a favore del doppio trapianto sia da attribuire alla mancanza di studi adeguati, per struttura del protocollo sperimentale, dimensioni del campione e durata di follow-up, a verificare questo assunto. È comunque probabile che, in un arco di tempo relativamente breve, si possa giungere a questa conclusione, grazie anche al continuo miglioramento delle tecniche chirurgiche e dei protocolli di immunosoppressione che garantiscono risultati migliori.

Riguardo infine all'affermazione che un paziente uremico diabetico comporta costi quasi doppi rispetto ad un uremico non diabetico, questa trova vasto conforto sperimentale (11), ma gli aspetti farmaco-economici del trattamento del paziente con insufficienza renale terminale non sono stati presi in considerazione nelle Linee Guida in oggetto.

In conclusione, riteniamo che gli argomenti sui quali i Colleghi sollecitano una presa di posizione del Gruppo di Studio SID sulla Nefropatia Diabetica, e in particolare la tematica del trapianto di pancreas, meritino senz'altro un approfondimento, pur se in un ambito più ampio di quello del Gruppo di Studio.

Giuseppe Pugliese, Paola Fioretto  
Coordinatori del Gruppo di Studio SID "Nefropatia diabetica",  
per i bienni 2002-2004 e 2004-2006

## Bibliografia

1. Gruppo di Studio SID "Nefropatia Diabetica". Linee guida per lo screening, il monitoraggio, la prevenzione e il trattamento della nefropatia diabetica. *Il Diabete* 18: 30-52, 2006.
2. American Diabetes Association. Pancreas transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27: S105, 2004.
3. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 19: 433-455, 2005.
4. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 71: 82-90, 2001.

5. Cecka JM. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry. *Clin Transplants* 1-21, 1999.
6. Tyden G, Bolinder J, Solders G, et al. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 67: 645-648, 1999.
7. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, et al. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: A multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol* 14: 208-213, 2003.
8. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis* 41: 464-470, 2003.
9. Pruijm MT, de Fijter HJ, Doxiadis II, Vandembroucke JP. Preemptive versus non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: A single center, long-term, follow-up study. *Transplantation* 81: 1119-1124, 2006.
10. Papalois VE, Moss A, Gillingham KJ, et al. Pre-emptive transplants for patients with renal failure: an argument against waiting until dialysis. *Transplantation* 70: 625-631, 2000.
11. Joyce AT, Iacoviello JM, Nag S, et al. End-stage renal disease-associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care* 27: 2829-2835, 2004.

