

Caso clinico

A cura di Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Trapianti e diabete

Sebastiano Squatrito

Dipartimento di Medicina Interna e Medicina Specialistica e Divisione Clinicizzata di Endocrinologia, Ospedale Garibaldi, Università degli Studi di Catania

Viene alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile, di 48 anni, per comparsa di diabete mellito da circa cinque mesi.

Anamnesi familiare

Padre deceduto per insufficienza renale cronica secondaria a rene policistico.

Madre dislipidemica e diabetica dall'età di 60 anni in terapia con ipoglicemizzanti orali.

Un fratello dislipidemico.

Nega familiarità per malattie cardiovascolari.

Anamnesi patologica remota

Policistosi renale con grave insufficienza renale. Trapianto renale eterologo da cadavere nel novembre 2007. Decorso post-operatorio complicato da infezione renale da *Polyomavirus BK*, con riscontro alla biopsia renale di nefrite interstiziale cronica.

Anamnesi patologica prossima

Nel mese di gennaio 2009 comparsa di diabete mellito trattato con glibenclamide e metformina (2,5/400 mg x 2/die). Contemporaneamente si accentua una condizione preesistente di ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia.

1° controllo

Il paziente arriva alla nostra osservazione nel mese di maggio del 2009.

Peso 86 kg, altezza 168 cm, *body mass index* (BMI) 30,5 kg/m², circonferenza vita 110 cm, pressione arteriosa (PA) 130/80 mmHg.

Curva glicemica oraria: a digiuno 75 mg/dL, prima di pranzo 172 mg/dL, dopo pranzo 255 mg/dL, prima di cena 156 mg/dL.

Emoglobina glicata (HbA_{1c}) 8,9, azotemia 101 mg/dL, creatinina 4,0 mg/dL, *clearance* della creatinina 24 mL/min, colesterolo totale 241 mg/dL, colesterolo HDL 46 mg/dL, trigliceridi 357 mg/dL. Considerati gli alti livelli di trigliceridi, non si può calcolare in maniera corretta il colesterolo LDL e quindi è stato calcolato il colesterolo non HDL che è risultato elevato (195 mg/dL), a confermare la presenza di una dislipidemia mista.

Transaminasi, uricemia, calcio, fosforo, magnesio, sodio e potassio nella norma; proteinuria delle 24 h: 1154 mg.

Al momento della prima osservazione il paziente eseguiva la seguente terapia:

- sirolimus 2 mg/die: farmaco immunosoppressore usato per prevenire il rigetto nei trapianti d'organo. Il sirolimus è un antibiotico macrolide scoperto come prodotto di un batterio (*Streptomyces hygroscopicus*) in un campione di terreno proveniente da Rapa Nui (isola di Pasqua) e perciò è anche chiamata rapamicina. Presenta una analogia strutturale con il tacrolimus, ma non è un inibitore della calcineurina come il tacrolimus o la ciclosporina e per questo motivo non è tossico per i reni. La rapamicina

agisce legandosi al recettore citoplasmatico FKBP-12 e blocca il complesso proteico mTOR (*mammalian target of rapamycin*) che inibisce la progressione cellulare G1-S e quindi la sintesi proteica.

Si può accompagnare allo sviluppo di iperlipemia;

- micofenolato 720 mg x2/die: farmaco immunosoppressore che inibisce in modo selettivo i linfociti attivati e le cellule mesangiali renali. Questo farmaco è già impiegato nel trapianto d'organo, dove ha dimostrato di essere più sicuro rispetto all'azatioprina nella prevenzione del rigetto;
- prednisone 7,5 mg/die;
- allopurinolo 150 mg/die;
- enalapril 30 mg/die.

1° Quesito

Esiste una relazione tra il trapianto renale e lo sviluppo del diabete?

La comparsa di nuovi casi di diabete o di alterata tolleranza al glucosio (IGT) rappresenta una delle complicanze metaboliche gravi dei trapianti d'organo e una delle principali cause dell'aumentato rischio di cardiopatia ischemica (rischio relativo (RR) di 2,78 per i maschi e 5,4 nelle femmine) e della maggiore mortalità cardiovascolare (20,8 volte superiore rispetto alla popolazione generale) che si riscontrano in pazienti sottoposti a trapianto. Risulta anche aumentato il rischio di patologia cerebrovascolare (RR 3,21) e di vasculopatia periferica (RR 28,18). Lo sviluppo del diabete dopo un trapianto si associa a una ridotta funzione dell'organo trapiantato con aumentato rischio di fallimento del trapianto e a una maggiore mortalità del paziente (la sopravvivenza media del paziente si riduce di circa il 15% già al secondo anno).

L'incidenza di nuovi casi di diabete post-trapianto è largamente sottostimata per la mancanza di una definizione condivisa di questa condizione. In alcune casistiche vengono definiti nuovi casi di diabete post-trapianto solo i pazienti che richiedono terapia insulinica, senza considerare altre condizioni di alterazioni del metabolismo glucidico che si possono evidenziare con una curva da carico di glucosio (OGTT). Una stima dei nuovi casi è anche inficiata da una mancata valutazione accurata del metabolismo del glucosio dei pazienti da sottoporre a trapianto.

Il rischio di sviluppare il diabete è massimo nei primi 6 mesi dopo il trapianto e tende ad aumentare dopo il

primo anno. In alcuni pazienti il diabete è stato diagnosticato a distanza di 15 anni dal trapianto. L'incidenza cumulativa di nuovi casi di diabete post-trapianto può arrivare al 24% dopo 36 mesi. Una ulteriore difficoltà nel definire l'incidenza di nuovi casi di diabete è legata al fatto che il rischio di sviluppo di questa condizione dipende anche dal tipo di terapia immunosoppressiva utilizzata.

2° Quesito

Quali sono i fattori che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione del diabete post-trapianto e i meccanismi patogenetici che stanno alla base?

Il diabete mellito insorto dopo trapianto renale e il diabete tipo 2 (DMT2) sono simili per molti aspetti: l'insorgenza è insidiosa in entrambi i casi in quanto la patologia può essere preceduta da una condizione di alterata tolleranza al glucosio e rimanere asintomatica per molti anni prima di manifestarsi clinicamente. Il diabete comparso dopo un trapianto non è sempre permanente e può risolversi in alcune settimane o mesi anche senza terapia.

Fattori predittivi per lo sviluppo di nuovi casi di diabete post-trapianto sono rappresentati da:

- familiarità di primo grado per diabete
- sesso femminile
- età superiore a 40 anni
- BMI >25 kg/m²
- alterato metabolismo del glucosio (alterata glicemia a digiuno (IFG) o IGT) prima del trapianto o presenza di altri componenti della sindrome metabolica (ipertrigliceridemia, ipertensione, iperuricemia)
- trapianto da cadavere
- la terapia immunosoppressiva: rappresenta il principale fattore di rischio. In particolare, i corticosteroidi sono associati al rischio maggiore, ma anche la ciclosporina e il tacrolimus sono associati a un rischio elevato di sviluppare diabete.

I meccanismi patogenetici responsabili dello sviluppo del diabete post-trapianto sono rappresentati, come per il DMT2, da una alterata secrezione insulinica e da una aumentata insulino-resistenza, condizioni legate principalmente a un danno della β -cellula, a una inibizione della sintesi e rilascio dell'insulina e a una ridotta sensibilità periferica all'insulina secondarie agli effetti tossici dei farmaci immunosoppressivi.

1° controllo

Oltre all'incremento della glicemia e della HbA_{1c}, il nostro paziente presenta anche una dislipidemia mista, con aumento del colesterolo totale e dei trigliceridi.

Questa condizione può essere la risultante di diversi fattori (il diabete, l'insufficienza renale, la terapia con immunosoppressori) e la sua prevalenza aumenta con il peggiorare della funzione renale. Oltre il 60% dei pazienti sottoposti a trapianto renale presenta livelli di colesterolo totale >240 mg/dL, colesterolo LDL >130 mg/dL e trigliceridi >200 mg/dL.

Il paziente viene anche sottoposto a una valutazione della funzione cardiovascolare che documenta:

- ECG: tracciato nei limiti della norma
- ecocardiografia: ventricolo sinistro con pareti ipertrofiche, normali diametri e cinesi conservata; frazione di eiezione 66%; atrio sinistro e cavità destre nella norma; alterato rilasciamento diastolico.

Doppler dei tronchi sovraortici (TSA) e degli arti inferiori (AAII): iperplasia medio intimale diffusa.

Viene anche eseguita una densitometria ossea della colonna lombare per valutare la presenza di osteoporosi: *T score* -2,6 (espressione di osteoporosi).

3° Quesito

Alla luce di questi dati quali sono gli obiettivi di trattamento in questo paziente?

La *National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF KDOQI) considera la malattia renale cronica come un "equivalente di malattia coronarica", condizione ulteriormente accentuata dalla presenza del diabete e pertanto raccomanda nel paziente con trapianto renale i seguenti obiettivi:

- PA <130/80 mmHg se presente proteinuria <1 g/24h, <125/75 mmHg per proteinuria >1 g/24h
- colesterolo LDL <100 mg/dL, colesterolo non HDL <130 mg/dL
- ormone paratiroideo (PTH) intero 70–110 pg/mL
- calcemia 8,4–9,5 mg/dL, fosforemia intorno a 2,7 mg/dL.

La scelta dei farmaci per il trattamento di queste condizioni (ipertensione e dislipidemia) è demandata all'esperienza dei singoli specialisti.

Al nostro paziente al primo controllo viene prescritta la seguente terapia:

- sono sospesi gli ipoglicemizzanti orali e viene pre-

scritta terapia insulinica (analogo rapido 3 somministrazioni al giorno)

- atorvastatina 40 mg/die
- amlodipina 5 mg/die + nebivololo 2,5 mg x 2
- alendronato 30 mg/settimana
- calcitriolo 0,25 µg/die.

2° controllo

Peso 86 kg, BMI 30,8 kg/m², PA 130/70 mmHg.

Curva glicemica oraria (media di più valori): digiuno 119 mg/dL, dopo colazione 99 mg/dL, prima di pranzo 160 mg/dL, dopo pranzo 159 mg/dL, prima di cena 107 mg/dL, dopo cena 172 mg/dL.

HbA_{1c} 5,6%, colesterolo totale 252 mg/dL, HDL 37 mg/dL, trigliceridi 252 mg/dL, colesterolo non HDL 215 mg/dL; azotemia 109 mg/dL, creatinina 4,79 mg/dL, *clearance* della creatinina 19 mL/min, calcio 9,1 mg/dL, fosforo 3,7 mg/dL.

3° controllo

Il paziente torna dopo quattro mesi; si è ridotto leggermente il peso (84 kg, BMI 29,8 kg/m²) e la pressione arteriosa è pari a 135/80 mmHg.

Curva glicemica oraria (media di più valori): digiuno 128 mg/dL, dopo colazione 83 mg/dL, prima di pranzo 151 mg/dL, dopo pranzo 169 mg/dL, prima di cena 141 mg/dL, dopo cena 136 mg/dL.

HbA_{1c} 6,8%. Persistono l'ipercolesterolemia (282 mg/dL) e l'ipertrigliceridemia (307 mg/dL).

Peggiora la funzione renale: azotemia 159 mg/dL, creatinina 5,2 mg/dL, proteinuria 3660 mg/24 h.

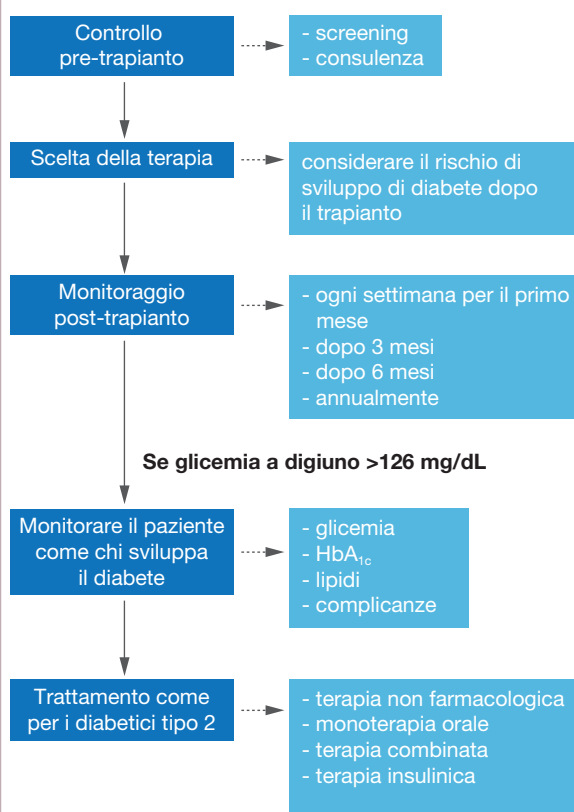
Vengono aggiunti alla terapia gli acidi grassi omega-3 (4 g/die) con l'obiettivo di contribuire alla riduzione dei trigliceridi e di determinare un leggero aumento del colesterolo HDL.

4° Quesito

Quale deve essere la gestione di un paziente che deve essere sottoposto a trapianto?

Considerato il rischio elevato di sviluppare il diabete, il paziente che deve essere sottoposto a trapianto deve effettuare un monitoraggio glicemico stretto prima del trapianto e negli anni successivi (Figura 1).

Prima del trapianto va ricercata la presenza di IFG o di IGT per individuare i soggetti che sono già a rischio di sviluppare il diabete. Si devono ricercare tutti i possibili fattori di rischio per lo sviluppo di un diabete

Figura 1 **Algoritmo per la gestione del paziente da sottoporre a trapianto**

post-trapianto, con particolare attenzione per i fattori di rischio cardiovascolare e la familiarità per diabete. Questi dati dovrebbero essere utilizzati per la scelta della terapia immunosoppressiva più idonea per il paziente, considerato il diverso effetto diabetogeno dei vari agenti immunosoppressori. Il rischio è maggiore con i corticosteroidi e con il tacrolimus. Il paziente deve essere istruito sull'importanza del controllo del peso e dell'attività fisica perché questa terapia non farmacologica, fondamentale in tutti i pazienti diabetici, diventa ancora più importante nei pazienti sottoposti a trapianto, in quanto essi spesso tendono ad aumentare di peso dopo il trapianto, accrescendo potenzialmente il rischio di sviluppare il diabete.

Dopo il trapianto si verifica settimanalmente la glicemia nelle prime quattro settimane, successivamente al 3°, 6° e 12° mese e poi annualmente. Nei pazienti con IFG o IGT è opportuno tenere sotto controllo il metabolismo del glucosio con l'OGTT.

La dose di corticosteroidi deve essere ridotta quanto più presto possibile nei soggetti a rischio di sviluppare il diabete per migliorare in maniera significativa la tolleranza al glucosio durante il primo anno dopo il trapianto.

Nel caso si sviluppi un diabete post-trapianto il paziente deve seguire le stesse raccomandazioni dei pazienti con diabete tipo 2 (Tabella 1), tenendo però presente che il paziente con un diabete insorto dopo il trapianto può presentare alcune peculiarità legate al trapianto stesso.

Tabella 1 **Gestione di un paziente che sviluppa un diabete post-trapianto**

Glicemia a digiuno	- Una volta la settimana per il primo mese dopo il trapianto - Al 3°, 6° e 12° mese - Annualmente dopo il 1° anno
OGTT	- Nei pazienti con IFG o IGT
Valutare la terapia immunosoppressiva	- Ridurre il cortisone appena possibile - Non utilizzare il tacrolimus, preferire il sirolimus
Autocontrollo della glicemia	- Essenziale per i pazienti in trattamento
Lipidi	- Controllarli annualmente - Trattare in maniera aggressiva una eventuale dislipidemia (criteri NCEP)
HbA_{1c}	- Controllo ogni 3 mesi, intervenire quando HbA_{1c} ≥6,5%
Complicanze del diabete	- Controllo annuale
Ipoglicemizzanti	- Sceglierli sulla base del profilo di sicurezza - Considerare i possibili effetti collaterali in pazienti con alterata funzione renale
Terapia combinata	- Utilizzare gli stessi schemi come nei pazienti con diabete tipo 2
Insulina	- Iniziarla precocemente
Ipertensione	- Ridurre i livelli pressori a <130/80 mmHg

Una condizione di anemia o una insufficienza renale possono inficiare l'uso dell'HbA_{1c} per il monitoraggio del compenso glicemico. La microalbuminuria come test di screening della funzione renale e del rischio cardiovascolare potrebbe non essere utilizzabile nei pazienti con proteinuria secondaria a insufficienza renale.

Nella scelta degli ipoglicemizzanti orali particolare attenzione deve essere posta al profilo di sicurezza e alla tollerabilità dei farmaci. Bisogna valutare attentamente l'uso delle terapie combinate perché il loro effetto non è stato testato nei pazienti sottoposti a trapianto.

Lettere consigliate

- Davidson JA, Wilkinson A. New-onset diabetes after transplantation 2003 International Consensus Guidelines. An endocrinologist's view. *Diabetes Care* 27: 805-812, 2004.
- Markell M. New-onset diabetes mellitus in transplant patients: Pathogenesis, complications, and management. *Am J Kidney Dis* 43: 953-965, 2004.
- Hur KY, Kim MS, Kim YS, et al. Risk factors associated with the onset and progression of posttransplantation diabetes in renal allograft recipients. *Diabetes Care* 30: 609-615, 2007.

