

Aktualne wyzwania w dziedzinie przeszczepiania wysp trzustkowych

Cristiane B. Leitão, MD, PhD
 Pablo Cure, MD
 Thipaporn Tharavanij, MD
 David A. Baidal, MD
 Rodolfo Alejandro, MD

Diabetes Research Institute,
 University of Miami, USA

Current Challenges in Islet
 Transplantation
 Current Diabetes Reports
 2008;8:324-331

Tłum. Alicja Jabłońska-Som

Program edukacyjny
 koordynowany przez
 prof. dr hab. med.
 Lilianę Majkowską

W SKRÓCIE

Alogeniczne przeszczepienie wysepek trzustkowych to nowa metoda leczenia pacjentów ze źle kontrolowaną cukrzycą typu 1. Około 80% biorców takiego przeszczepu uniezależnia się od insuliny po jednym lub dwóch przetoczeniach wysepek trzustkowych z jednoczesnym zastosowaniem protokołu immunosupresji podobnego do protokołu z Edmonton, jednak w dłuższej perspektywie tylko 10% nie będzie musiało stosować insuliny. Przeszczepienie wysepek trzustkowych prowadzi do stabilizacji glikemii i zapobiega ciężkim epizodom hipoglikemii, nawet jeśli pacjent będzie zmuszony powrócić do stosowania insuliny. Zabieg ten pozwala zatem osiągnąć następujące cele leczenia: normalizację stężenia glukozy i poziomu HbA1c we krwi, zapobieganie ciężkim epizodom hipoglikemii i poprawę jakości życia. Aktualne cele programów przeszczepiania wysepek trzustkowych to utrzymanie dotychczasowych sukcesów oraz pokonanie pozostałych przeszkód i ograniczeń.

Wprowadzenie

Cukrzyca typu 1 stanowi 10% wszystkich przypadków cukrzycy i wiąże się z licznymi powikłaniami i zgonami młodych osób w wieku produkcyjnym. Ostatnie dekady przyniosły znaczący postęp w leczeniu tej choroby. Udowodniono, że intensywna insulinoterapia zapobiega przewlekłym powikłaniom cukrzycy typu 1,¹ a pojawienie się analogów insuliny i pomp insulinowych poprawiło jakość życia pacjentów.

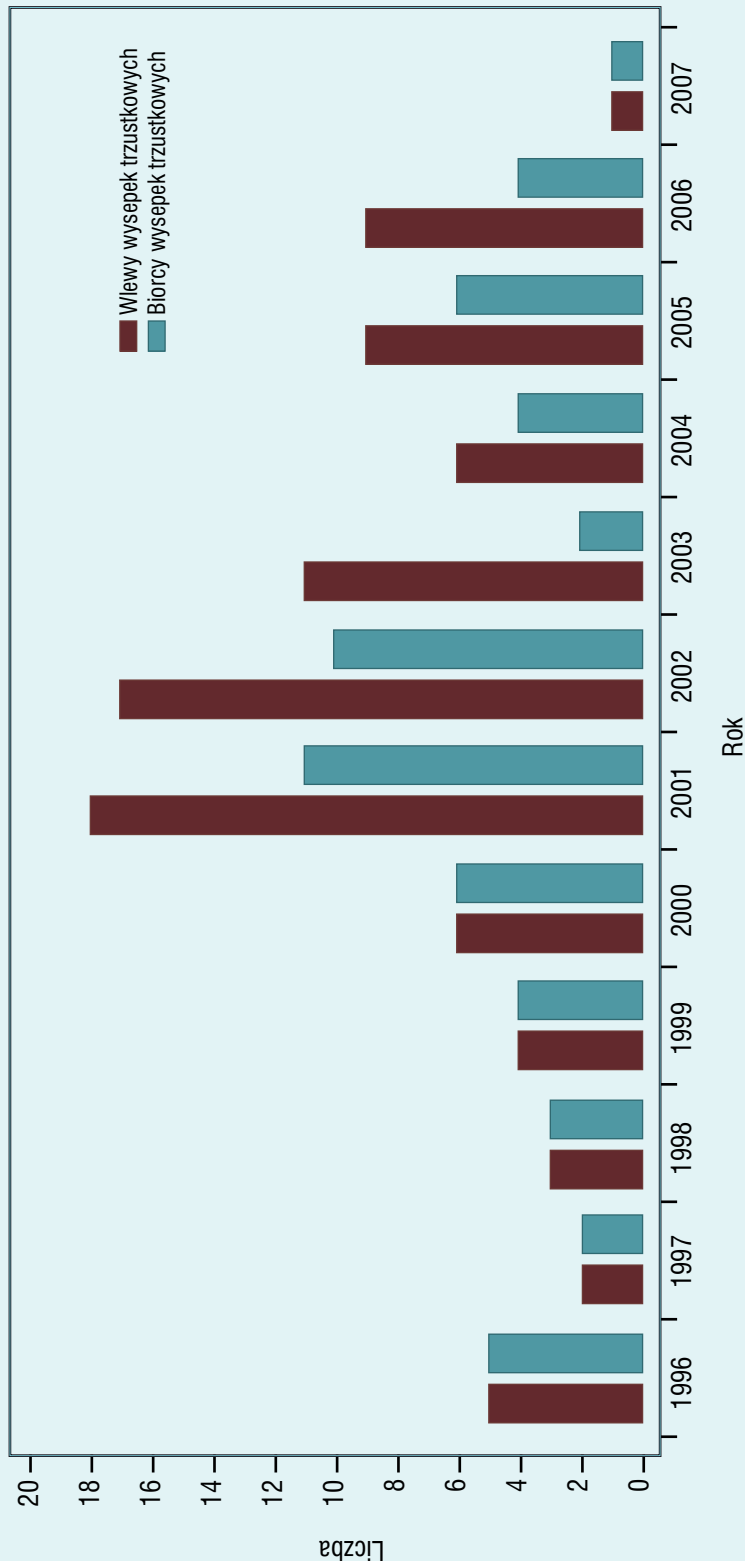
Intensywna insulinoterapia wiąże się jednak z trzykrotnym wzrostem ryzyka zagrażających życiu epizodów ciężkiej hipoglikemii.² Pewna podgrupa pacjentów z cukrzycą typu 1 jest z powodu niestabilności glikemii szczególnie podatna na rozwój ciężkiej hipoglikemii i jeśli w inny sposób nie udaje się uniknąć tego powikłania, można rozważyć przeszczepienie wysepek trzustkowych. Biorąc pod uwagę, że przeszczepienie całej trzustki wiąże się z poważnym ryzykiem i zwiększoną umieralnością,³ przeszczepienie alogenicznych wysepek trzustkowych jest obecnie rozwiązaniem alternatywnym. Inną grupą pacjentów, którzy mogą odnieść korzyści z przeszczepienia wysepek trzustkowych, są chorzy na cukrzycę biorcy nerki, wymagający do końca życia leczenia immunosupresyjnego.

W artykule omówimy krótko obecny stan wiedzy na temat przeszczepiania wysepek trzustkowych w leczeniu cukrzycy typu 1 i wskażemy wyzwania związane z programami klinicznymi przeszczepiania.

Historia

Próby przeszczepiania wysepek trzustkowych odnotowano już w 1894 r.,⁴ ale dopiero w 1972 r. udało się za pomocą tego zabiegu odwrócić cukrzycę u szczurów spowodowaną podaniem streptozocyny.⁴ W latach 80. XX w. przeprowadzono przeszczepienie autologicznych wysepek trzustkowych u chorych na przewlekłe zapalenie trzustki i uzyskano długiotrwałe uniezależnienie od insuliny.⁴

Obserwując rezultaty przeszczepiania wysepek trzustkowych u chorych na cukrzycę typu 1 oraz popularność tej metody w środowisku naukowym, można zauważyć, że towarzyszyły jej wzloty i upadki odzwierciedlane przez liczbę wykonywanych zabiegów (ryc. 1). Pierwsze wyniki przeszczepiania wysepek trzustkowych były niezadowolające, metoda ta powodowała bezpośrednie korzyści, czyli możliwość odstawienia insuliny tylko u 10% pacjentów.⁴ Nowy rozdział zapoczątkowały badania zespołu z Edmonton, w których u 7 biorców wysepek trzustkowych



Rycina 1. Liczba transplantacji wysepek trzustkowych i nowych biorców (dane z Diabetes Research Institute w Miami na Florydzie) w latach 1996-2007.

uzyskano 100% skuteczność⁵ i których efektem był wzrost liczby wykonywanych przeszczepień tego typu w latach 2001-2002. Lepsze wyniki przypisywano niezawierającemu glikokortykosteroidów protokołowi immunosupresji (indukcja daklizumabem i konsolidacja za pomocą syrolimusu i takrolimusu w małych dawkach) oraz licznym przetoczeniom wysepek trzustkowych od różnych dawców, umożliwiających zwiększenie masy przeszczepianych wysepek trzustkowych.⁴ Ten sam protokół wykorzystano w wieloosrodkowym badaniu (z udziałem ośrodków w Stanach Zjednoczonych i w Europie).⁶ Po pięciu latach obserwacji większość pacjentów musiała jednak powrócić do stosowania insulinoterapii,⁷ co wpłynęło negatywnie na opinie pacjentów i naukowców związane z możliwościami wykorzystania tej metody jako cudownego leku na cukrzycę typu 1. W 2007 r. liczba zabiegów zmniejszyła się istotnie z powodu niespodziewanego upośledzenia czynności przeszczepów związanego z wycofaniem enzymu używanego do izolowania komórek wysp trzustkowych (kolagenazy; Liberase HL, Roche Pharmaceuticals, Bazylea, Szwajcaria). Przeszczepienie wysepek trzustkowych nie jest wskazane u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 1, lecz jedynie u tych z niestabilnością glikemii, ponieważ podstawowym celem zabiegu jest zapobieganie ciężkiej hipoglikemii, a nie uniezależnianie pacjenta od insulinoterapii. Przeszczepianie wysepek trzustkowych osiągnęło więc poniekąd stawiane przed nim cele: pozwala znormalizować stężenie glukozy we krwi i HbA1c, zmniejsza częstość epizodów ciężkiej hipoglikemii i poprawia jakość życia.^{8,9}

Dzisiaj wyzwaniem związanym z badaniami nad tą metodą jest utrzymanie osiągniętych wyników i pokonanie przeszkód oraz ograniczeń pojawiających się wraz z jej rozwojem.

Wyzwania

Sukces programu przeszczepiania wysepek trzustkowych zależy od kilku elementów, wśród których kluczowe znaczenie mają kwestie finansowe, administracyjne

Tabela 1. Bezpośrednie koszty przeszczepiania wysepek trzustkowych

Pobranie narządów	42 000 dolarów
Przygotowanie i izolacja wysepek trzustkowych	53 303,98 dolarów
Przeszczepienie wysepek i hospitalizacja biorcy	31 724,66 dolarów
Leki immunosupresyjne	
Indukcja	20 109,60 dolarów
Konsolidacja i profilaktyka w 1. roku	35 070,68 dolarów
Konsolidacja i profilaktyka w 2. roku	28 664,18 dolarów
W sumie po 2 latach	210 837,10 dolarów

i czysto medyczne. Zabieg wiąże się z dość dużymi kosztami (tab. 1). Wciąż uważa się go za procedurę eksperymentalną; jest finansowany przez rząd lub ze środków pochodzących z pozarządowych grantów naukowych.

Niezbędne jest stworzenie zespołu administracyjnego, który stanowi gwarancję, że wszystkie techniczne i medyczne procedury związane z zabiegiem będą przebiegać w sposób właściwie zorganizowany i bez przeszkód. Programom przeszczepiania wysepek trzustkowych towarzyszą nietypowe uregulowania prawne. Inaczej niż w przypadku przeszczepiania całych organów wysepki trzustkowe przygotowane do transplantacji spełniają kryteria definiujące lek (zgodnie z Ustawą Federalną o Żywności, Lekach i Kosmetykach [Federal Food, Drug, and Cosmetic Act]) oraz produkt biologiczny (zgodnie z Ustawą o usługach z zakresu zdrowia publicznego [Public Health Service Act]). Wiąże się to z koniecznością dopełnienia w Food and Drug Administration procedur związanych z testowaniem wysepek trzustkowych jako nowego leku eksperymentalnego oraz uzyskania licencji na materiał biologiczny przed ewentualnym zastosowaniem ich w praktyce klinicznej.¹⁰ Izolacji wysepek dokonuje się zgodnie z aktualnymi standardami dobrej praktyki produkcyjnej (Good Manufacturing Practice, GMP) oraz w zgodzie ze standardami dla produktów biologicznych. Zarówno materiał źródłowy (trzustki od dawców zmarłych), proces izolacji wysepek trzustkowych, jak i ostateczny produkt leczniczy (preparat wysepek trzustkowych) muszą spełniać określone kryteria jakościowe.

Omówienie pozostałych kwestii finansowych i administracyjnych przekracza ramy tego artykułu. Aspekty medyczne można podzielić na kwestie związane z trzema etapami: przed przeszczepieniem oraz w czasie przeszczepienia i po nim; problemy te omawiamy poniżej.

Okres przed przeszczepieniem

O sukces zabiegu należy zadbać na długo przed samym przetoczeniem wysepek trzustkowych. Dwie istotne dla skuteczności transplantacji kwestie to jakość puli wysepek (determinowana przez dostępność dawców i ich cechy) oraz procedura izolacji wysepek trzustkowych.

Dostępność dawców wysepek trzustkowych

Za główny czynnik ograniczający większość programów przeszczepieniowych uważa się niedostatek narządów do przeszczepienia.

Według jednej z niedawnych publikacji nie jest to problemem w przypadku przeszczepień trzustki czy wysepek trzustkowych.¹¹ W 2006 r. na przeszczep trzustki oczekiwało 4344 biorców. Mimo że co roku dostępnych jest około 6000 trzustek, tylko 46% wykorzystuje się do przeszczepów całych organów lub wysepek czy w celach naukowych. Najczęstszą (63%) przyczyną niewykorzystania trzustek jest niedostateczna jakość tych narządów: złe funkcjonowanie trzustki (33%), obciążenie dawcy chorobami współistniejącymi (12%), ocena śródoperacyjna (6%), zakażenie wirusem zapalenia wątroby (6%), wady anatomiczne (3%) i niestabilny stan krążeniowy dawcy (3%). Trudności techniczne i ograniczenia czasowe odpowiadają za 9% przypadków niewykorzystania narządu. W 28% przypadków przyczynę określono jako „inną”, co oznacza, że brakuje istotnej części danych o czynnikach uniemożliwiających dokonanie przeszczepu. Wiele trzustek pozostaje więc niewykorzystanych.

Dodatkowo zgłoszenia do ośrodków zajmujących się przeszczepianiami wysepek trzustkowych następują dopiero wówczas, gdy na poziomie lokalnym, regionalnym i krajowym narząd nie zostanie zaakceptowany do przeszczepienia w całości. W tym momencie okres zimnego niedokrwienia (czas między pobraniem trzustki i izolacją wysepek) jest daleki od ideału (> 12 h). W 2005 r. opracowano nowy algorytm alokacji trzustek wykorzystujący wyniki przeszczepiania całego narządu w celu minimalizacji czasu zimnego niedokrwienia przed izolacją wysepek trzustkowych.¹¹ Trzustki od dawców > 50. r.ż. lub ze wskaźnikiem masy ciała > 30 kg/m² są od tego momentu zgłaszane do programów przeszczepiania wysepek trzustkowych. Nie oceniono jeszcze, czy modyfikacje te poprawiły wyniki przeszczepiania wysepek trzustkowych. Proponuje się też inne zmiany zasad programu alokacji trzustek: refundację zabiegu, jego realistyczną wycenę i, co najważniejsze, wspólną listę kandydatów do przeszczepienia całej trzustki i kandydatów do przeszczepienia wysepek trzustkowych.¹² Co więcej, trwają badania eksperymentalne nad wykorzystaniem komórek β pozyskiwanych ze źródeł alternatywnych, na przykład komórek macierzystych, komórek przewodów trzustkowych, hepatocytów i od zwierząt.

Charakterystyka dawcy

Na wyniki izolacji/przeszczepiania wysepek trzustkowych wpływa kilka czynników związanych z charakterystyką dawcy. Im

wyższy wskaźnik masy ciała ($>25 \text{ kg/m}^2$), tym większa trzustka, co z kolei wiąże się z większym prawdopodobieństwem skutecznej izolacji wysepek.¹³ Starszy wiek (>50 lat) wiąże się z większą skutecznością izolacji, jednak uzyskane od tych dawców wyseпки charakteryzuje mniejsza wydajność uwalniania insuliny *in vitro*.¹⁴ Inne czynniki poprawiające skuteczność izolacji wysepek trzustkowych to m.in.: płeć (męska), zgon w wyniku urazu, niskie stężenie glukozy we krwi dawcy w okresie hospitalizacji, krótki czas hipotensji i zatrzymania krążenia, pobranie trzustki przez miejscowy zespół, krótki czas przechowywania narządu w niskiej temperaturze.¹³ Znaczenie metod przechowywania trzustek pozostaje kontrowersyjne.^{15,16}

Izolacja wysepek trzustkowych

W ostatnich dekadach poprawiła się technika izolacji wysepek trzustkowych, co wiąże się z wprowadzeniem automatyzacji tej metody.¹⁷ Nawet jednak w najbardziej doświadczonych i dysponujących najbardziej wykwalifikowaną kadrą ośrodkach w trakcie izolowania, oczyszczania i hodowli traconych jest ponad 50% wysepek trzustkowych. W niektórych przypadkach wręcz uniemożliwia to przeprowadzenie przeszczepienia z powodu niewystarczającej masy uzyskanych wysepek. Wprowadzenie techniki ratunkowego oczyszczania¹⁸ zwiększyło liczbę ostatecznie uzyskiwanych ekwiwalentów wysepek o 28%, pozwalając na użycie w celu transplantacji preparatów o granicznie małej masie przeszczepianych komórek.

W ostatnich dwóch latach pojawiły się nowe trudności związane z izolacją wysepek trzustkowych. Z rynku wycofano stosowany zwykle do trawienia trzustek enzym (kolagenazę) w związku z ryzykiem transmisji encefalopatii gąbczastej (ponieważ w procesie jego wytwarzania wykorzystywano jako substrat podłoże zawierające krowi mózg). Trwają prace nad nowymi preparatami zawierającymi ten enzym.

Kolejną istotną kwestią związaną z izolacją wysepek trzustkowych są koszty utrzymywania laboratoriów pracujących w zgodzie z zasadami dobrej praktyki produkcyjnej, a także wykwalifikowanego personelu. Jednym z możliwych rozwiązań pozwalających ograniczyć koszty izolacji wysepek trzustkowych jest centralizacja tego procesu i dostarczanie ostatecznego produktu (wysepek) do odległych ośrodków transplantacyjnych.¹⁹

Okres okołozabiegowy

Powikłania zabiegu wiążą się z przetoczeniami wysepek trzustkowych do krążenia wątrobowego drogą cewnikowania żyły wrotnej. Większość tych trudności udało się przezwyciężyć i sam zabieg obciążony jest niewielkim ryzykiem powikłań oraz bardzo małym ryzykiem zgonu. Najczęściej opisywanymi powikłaniami są krwawienie i zakrzepica żyły wrotnej.^{5,6,7,8} Pierwszemu udaje się zapobiegać poprzez embolizację układu mięąższowego wątroby za pomocą nasyconych trombiną cząstek gąbki żelowej.²⁰ W zapobieganiu zakrzepicy żyły wrotnej stosuje się z kolei lepsze techniki oczyszczania wysepek trzustkowych (pozwalające zmniejszyć objętość wlewu z 10 do ok. 2 ml), wdraża się leczenie przeciwwakre-

powe u biorcy (wlew heparyny w trakcie zabiegu, później podskórne wstrzyknięcia enoksaparyny) oraz wlew grawitacyjny wysepek trzustkowych.²¹ Kontrola ultrasonograficzna pozwala zminimalizować krwawienia i ryzyko nakłucia sąsiednich narządów.²⁰

Po zabiegu u wszystkich pacjentów obserwuje się przemijający wzrost aktywności aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej, którego szczyt przypada na 7. dzień, natomiast do normalizacji dochodzi po miesiącu. W trakcie dalszej obserwacji aktywności obu aminotransferaz utrzymują się w górnych granicach normy, nie świadczy to jednak o zaburzeniach czynności wątroby.²²

Okres po przeszczepieniu

Opiekę nad pacjentem po transplantacji powinien sprawować zespół lekarzy doświadczonych w ocenie metabolicznej, prowadzeniu leczenia immunosupresyjnego, zapobieganiu zakażeniom i ich leczeniu. Szybkie leczenie powikłań po przeszczepieniu minimalizuje chorobowość biorców i zapobiega długotrwałym następstwom. Umieralność biorców wysepek trzustkowych w okresie 7-letniej obserwacji wynosi 1,1% ($n=4$, przyczyny: wirusowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, udar mózgu, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, przyczyny nieznane).²³

Niektóre kwestie związane z opieką pozabiegową wymagają szczególnej uwagi (ocena czynności komórek β , działania niepożądane leczenia immunosupresyjnego, poprawa długości przeżycia przeszczepu, alosensytyzacja) i zostaną omówione w dalszej części artykułu.

Ocena czynności komórek β

Nie opracowano wiarygodnej metody bezpośredniej oceny masy komórek β po przeszczepieniu, dlatego wykorzystuje się metody pośrednie, głównie czynnościowe, pozwalające ocenić stan przeszczepu. Najczęściej stosuje się oznaczenia peptydu C w teście z mieszanym posiłkiem,⁸ ocenia się stosunek stężenia peptydu C i glukozy²⁴ oraz oblicza wskaźnik β .²⁵ Nadmierne wahania glikemii i zbyt duże jej wartości wskazują na dysfunkcję przeszczepu.²⁶ Wymienione testy dość dobrze oceniają bieżącą czynność przeszczepu, nie pozwalają jednak przewidzieć jego dysfunkcji w przyszłości. Niedawno zaproponowano, by za wskaźnik przepowiadający dysfunkcję przeszczepu uznać zmienność parametrów (zmienności pola pod krzywą zmian stężenia peptydu C w czasie i czasu do osiągnięcia szczytowego stężenia glukozy) w dwóch kolejnych testach z mieszanym posiłkiem (Baidal i wsp., dane nieopublikowane).

Leczenie immunosupresyjne i jego działania niepożądane

Aby utrzymać równowagę między minimalnym ryzykiem działań niepożądanych a zwiększonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu, należy ściśle monitorować osoczowe stężenia syrolimusu i takrolimusu. Do działań niepożądanych należą zakażenia, toksyczność i zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu.

Zakażenia

Najczęściej dochodzi do zakażeń układu oddechowego (69%), skóry (23%) i układu moczowego (19%).²⁷ W większości przypad-

Tabela 2. Działania niepożądane leków immunosupresyjnych stosowanych u biorców wysepek trzustkowych

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Lek immunosupresyjny	Leczenie	Uwagi
Przewód pokarmowy	Owrzodzenia jamy ustnej (77%)	Syrolimus	Miejscowe, objawowe	–
	Biegunka (69%)	Syrolimus	Zmienić na mykofenolan mofetylu	Wykluczyć infekcje (<i>Clostridium difficile</i> /cytomegalowirusem)
		Mykofenolan mofetylu	Zamienić na postać dojelitową	Wykluczyć toksyczność leku
	Nudności/wymioty (ok. 45%)	Syrolimus/takrolimus	Objawowe	
Układ krwiotwórczy	Niedokrwistość (96%)	Syrolimus/takrolimus/mykofenolan mofetylu lub niedobór żelaza	Suplementacja żelaza, erytropoetyna	
	Łagodna leukopenia (100%)	Syrolimus/mykofenolan mofetylu	–	Normalizuje się w ciągu 3 miesięcy
	Neutropenia <500/uł (23%)	Syrolimus/mykofenolan mofetylu/sulfametoksazol/walgancyklowir/zakażenie cytomegalowirusem	G-CSF gdy <500/uł lub <1000/uł, gorączka osoby z neutropenią	<500/uł i gorączką (1/26 biorców) wymagają hospitalizacji podawania leków przeciwbakteryjnych o szerokim spektrum
	Ciężka limfopenia	Alemtuzumab i globulina antytymocytarna	Częste monitorowanie pod kątem zakażenia	Efekt może się utrzymywać nawet rok
	Łagodna małopłytkowość (62%)	Syrolimus	–	Samoistne remisje. Odnotowano samoistną plamicę małopłytkową u osób otrzymujących alemtuzumab, ale nie u biorców wysepek trzustkowych
Skóra	Trądzik (54%)	Syrolimus	Leczenie miejscowe	–
	Zapalenie mieszków włosowych (23%)	Syrolimus	Leczenie miejscowe	–
	Wyprysk (12%)	Takrolimus	Leczenie miejscowe	Może być ciężki i wymagać odstawienia leku
Metaboliczne	Dyslipidemia	Syrolimus	Statyny	Wzrost stężenia cholesterolu LDL
	Upośledzenie wydzielania insuliny	Takrolimus/syrolimus	–	Zobacz akapit o toksyczności leków immunosupresyjnych dla komórek β
	Hipofosfatemia (96%), hipomagnezemia (69%)	Syrolimus/takrolimus/mykofenolan mofetylu	Suplementacja doustna	Łagodne

Tabela 2. Działania niepożądane leków immunosupresyjnych stosowanych u biorców wysepek trzustkowych (cd.)

Układ/narząd	Działanie niepożądane	Lek immunosupresyjny	Leczenie	Uwagi
Układ rozrodczy	Torbiele jajnika (62%)	Syrolimus	Hormonalne, w wybranych przypadkach chirurgiczne	Skąpe miesiączkowanie lub brak miesiączki. W USG nie obserwowano jajników policystycznych
Układ krążenia	Prześciowa hipotonia	Alemtuzumab	Objawowe	–
	Wzrost ciśnienia tętniczego	Takrolimus/syrolimus	Rozpoczęcie leczenia przeciwnadciśnieniowego lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych	–
Nerki	Proteinuria/albuminuria i upośledzenie przesączania kłębuszkowego	Takrolimus/syrolimus	Inhibitory ACE, sartany, statyny	Stabilna pod warunkiem właściwego zwalczania czynników ryzyka nefropatii cukrzycowej (tj. cholesterolu LDL i ciśnienia tętniczego)
Układ nerwowy	Drżenie, parestezje, ból głowy, łagodna depresja	Takrolimus	Zmienić na mykofenolan mofetylu	Mogą być ciężkie: zespół obezwładniającego bólu czy leukoencefalopatia

G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów

ków są to infekcje o charakterze łagodnym, a rokowanie po leczeniu objawowym lub przyczynowym jest dobre.

W ramach zapobiegania poważnym zakażeniom oportunistycznym stosuje się profilaktykę zakażenia *Pneumocystis carinii* (przewlekle trymetoprym/sulfametoksazol, 80/400 mg, 3 razy w tygodniu) i cytomegalowirusem (przez 3 miesiące gancyklowir 1000 mg 3 razy dziennie lub walgancyklowir 900 mg/24h). Po przeszczepieniu wysepek trzustkowych nie odnotowano ani jednego przypadku zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis carinii*, donoszono jednak o wirerii cytomegalowirusowej z objawami klinicznymi choroby lub bez objawów.²⁸ Ze względu na to, że infekcja *de novo* wirusem Epsteina–Barr (EBV) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (PTLD – *post-transplant lymphoproliferative disease*), do przeszczepienia wysepek trzustkowych kwalifikuje się wyłącznie osoby po wcześniejszej ekspozycji na EBV, tj. z dodatnim mianem IgG przeciw EBV. Niedawno opisano fakt częstszego występowania reaktywacji infekcji EBV u biorców wysepek trzustkowych po przeszczepieniu nerki niż u biorców samych wysepek trzustkowych (Cure i wsp., dane nieopublikowane). Leczenie objawowych pacjentów wiąże się z dobrym rokowaniem, bez przewlekłych następstw.

W naszej praktyce tylko siedmiu pacjentów z zakażeniem (spośród 26 obserwowanych przez 4 lata) wymagało hospitalizacji, z powodu: zapalenia płuc (n=3), neutropenii z gorączką (n=1), zakażenia parwowirusem (n=1), zakażenia wirusem grypy typu A (n=1) oraz arbowirusowego zapalenia mózgu (n=1). Wszystkich pacjentów leczono przyczynowo, uzyskując dobre wyniki. U większości chorych konieczne było zmniejszenie dawki leków immunosupresyjnych lub ich odstawienie na pewien czas, dwóch pacjentów wymagało całkowitego odstawienia leków.²⁷

Toksyczność

Leczenie immunosupresyjne wywiera bezpośredni szkodliwy wpływ na kilka narządów. Najczęstsze działania niepożądane związane ze szkodliwością narządową przedstawia tabela 2.

Rozwój nowotworów

Leczenie immunosupresyjne zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu. Do najczęstszych nowotworów u pacjentów po przeszczepieniu należą raki skóry (najczęściej kolczystokomórkowy), chłoniaki ziarnicze i nieziarnicze, mięsak Kaposiego, raki *in situ* szyjki macicy, raki okolicy okołoodbytniczej, rak nerki oraz raki gardła, krtani lub jamy ustnej. U biorców wysepek trzustkowych (n=356)

opisano kilka przypadków nowotworów: raka skóry (kolczystokomórkowego, $n=4$, podstawnokomórkowego, $n=1$), raka brodawkowego tarczycy ($n=2$) oraz raka piersi ($n=1$).²³ Nie stwierdzono przypadków potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej.

Wydłużanie przeżycia przeszczepu

Naukowcy zajmujący się przeszczepianiem wysepek trzustkowych koncentrują uwagę na zapobieganiu późnej niewydolności przeszczepu. Zidentyfikowano następujące pola dla potencjalnej interwencji terapeutycznej: miejsce wlewu, toksyczność leków immunosupresyjnych wobec komórek β , odrzucanie przeszczepu i nawrót zjawisk autoimmunologicznych oraz leczenie uzupełniające.

Wybór miejsca podania wysp trzustkowych

Jak dotąd w badaniach z udziałem ludzi tylko dożylny wlew wysepek trzustkowych wiąże się z możliwością odstawienia insuliny. We wczesnym okresie po przeszczepieniu i później dochodzi jednak do utraty znacznej ilości komórek β . Może być to spowodowane charakterystycznymi warunkami panującymi w wątrobie – wysokim stężeniem różnych substancji wchłanianych z przewodu pokarmowego, z których część może działać toksycznie na przeszczepione wysepki. Leki immunosupresyjne stosowane w protokole z Edmonton mogą uszkadzać komórki β , a ich stężenie w krążeniu wrotnym jest wyższe niż w krążeniu systemowym (stosunek stężeń w krążeniu wrotnym w porównaniu z krążeniem systemowym = 0,95-2,71 w przypadku syrolimusu oraz 1,0-3,12 w przypadku takrolimusu). Co więcej, wysokie stężenie tłuszczów i glukozy we krwi w żyłce wrotnej może się wiązać z glukotoksycznością oraz lipotoksycznością. U 20-50% biorców wysepek trzustkowych opisano stłuszczenie wątroby.²⁹⁻³¹ Znaczenie stłuszczenia wątroby nie jest jasne, ponieważ występuje ono u osób z zarówno dobrą, jak i złą czynnością wysepek trzustkowych.

Aby uniknąć tych problemów, zaproponowano dokonywanie wlewu wysepek trzustkowych w innych miejscach: w badaniach eksperymentalnych były to torebka nerki, zachyłki sieci, śledziona, tkanka tłuszczowa najądrza i tkanka podskórna. Bada się możliwość wszczepiania wysepek trzustkowych w okolicę przedniej komory oka, do trzustki oraz do szpiku. W badaniach z udziałem ludzi przetestowano jedynie możliwość przeszczepień domięśniowych. Niedawno opisano skuteczną autotransplantację wysepek trzustkowych do mięśni przedramienia u 7-letniego pacjenta z przewlekłym zapaleniem trzustki.³²

Toksyczne działanie leków immunosupresyjnych na komórki β

Większość leków immunosupresyjnych stosowanych po przeszczepieniu narządów mięsnych niekorzystnie wpływa na metabolizm glukozy.⁴ Takrolimus osłabia wydzielanie insuliny, ponieważ wpływa na transkrypcję genu dla insuliny i stabilność jej mRNA,⁴ wywołując insulinooporność.^{33,34} Syrolimus zmniejsza żywotność szczurzych i ludzkich wysepek trzustkowych, wywołując apoptozę komórek α i β .³⁵ Przyspieszone obumieranie komórek β wywołuje blokada szlaków sygnałowych śródłonkowego czynni-

ka wzrostowego. W wysepkach poddanych w hodowli działaniu syrolimusu przez 24 h wykazano istotne osłabienie wydzielania insuliny pod wpływem glukozy.³⁶ Co więcej, w badaniach *in vivo* stwierdzono, że syrolimus hamuje proliferację komórek β .³⁷ Zagadnienie związku syrolimusu z insulinoopornością wydaje się kontrowersyjne. U szczurów lek ten wywołał wprawdzie hiperinsulinemię,³³ ale u zdrowych ochotników stymulował insulinoależny wychwyty glukozy.³⁸ Skojarzenie małych dawek takrolimusu i syrolimusu powodowało zmniejszenie rozmiaru wysepek i nasilało ich apoptozę w większym stopniu niż każdy z tych leków osobno.³³ Niewiele jest danych na temat działania mykofenolanu mofetylu. W badaniach na modelach zwierzęcych obserwowano upośledzenie wydzielania insuliny;³⁹ w badaniach biorców jednocześnie przeszczepianej nerki i trzustki stwierdzono, że lek ten nasila insulinooporność bardziej niż sam syrolimus.⁴⁰

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu

Odrzucanie przeszczepionych wysepek trzustkowych można rozpoznać dopiero po wykazaniu ewidentnej hiperglikemii, która jest spowodowana zniszczeniem większości komórek β . Jak dotąd nie opracowano wiarygodnych metod pozwalających przewidywać dysfunkcję lub niewydolność wysepek trzustkowych na tyle wcześniej, by zdążyć włączyć odpowiednie leczenie. Sugerowano, że dysfunkcję przeszczepu pozwalają przewidywać niektóre wskaźniki, na przykład ekspresja genu granzymu B (białko limfocytów cytotoksycznych), nie zostały one jednak włączone do praktyki klinicznej.⁴¹ Ze względu na to, że odrzucenia nie można przewidzieć, wysiłki naukowców skoncentrowały się na usprawnianiu indukcji, konsolidacji i uzyskiwania tolerancji immunologicznej.

Grupa badaczy z Minneapolis zastosowała silniejszy lek w indukcji (globulinę antytymocytarną) i uzyskała u wszystkich badanych ($n=8$) możliwość odstawienia insuliny po pojedynczym wlewie wysepek trzustkowych.⁴² Kolejnym obiecującym lekiem do stosowania w indukcji jest alemtuzumab, silne przeciwciało antylimfocytarne wywołujące głęboką i długotrwałą limfopenię. W naszych badaniach 2/3 biorców, u których stosowano protokół immunosupresji z tym lekiem, uzyskało możliwość odstawienia insuliny na ponad 2 lata (Froud i wsp., dane nieopublikowane). U 1/3 biorców tylko jeden wlew wysepek trzustkowych spowodował trwałe zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę (o 60% w stosunku do dawki przed transplantacją).

W większości ośrodków transplantacyjnych w indukcji stosuje się leki o działaniu przeciwwzapalnym. Częścią skutecznego protokołu z pojedynczym wlewem stosowanego przez badaczy z Minnesoty był etanercept, lek blokujący działanie czynnika martwicy nowotworów α .⁴²

Alternatywne protokoły konsolidacji mają na celu zmniejszenie częstości działań niepożądanych i toksyczności skojarzenia takrolimusu i syrolimusu dla komórek β . Grupa z Vancouver zastosowała protokół bez syrolimusu (skojarzenie takrolimusu z mykofenolanem mofetylu) i uzyskała podobne wyniki (odstawienie insuliny u 80% pacjentów po zabiegu i niezależność od insuliny u 40% w 2,4-letniej obserwacji).⁴³ Sam syrolimus nie zapobiegał dysfunk-

cji przeszczepu w tym samym stopniu co leczenie immunosupresyjne w protokołach zbliżonych do protokołu z Edmonton.⁴⁴

Jeszcze bardziej interesującą propozycją prewencji późnego odrzucania alop przeszczepu jest indukcja tolerancji immunologicznej. W badaniach na modelach zwierzęcych jednoczesny wlew wysepek trzustkowych i hematopoetycznych komórek macierzystych wywołuje chimeryzm i stan tolerancji immunologicznej. Niedawno doniesiono o wywołaniu tolerancji immunologicznej związanej z długim przeżyciem przeszczepu u osób, którym jednocześnie przeszczepiono nerkę i szpik kostny.⁴⁵ Niestety, wlew komórek macierzystych dawcy po przeszczepieniu wysepek trzustkowych nie zaowocował chimeryzmem ani tolerancją immunologiczną u biorców z cukrzycą typu 1.⁴⁶

Zapobieganie zjawiskom autoimmunologicznym

Opisano nawrót destrukcji komórek β spowodowanej autoagresją u biorców trzustki z identycznym układem HLA niepoddanych leczeniu immunosupresyjnemu lub w stanie niewielkiej immunosupresji oraz u biorców poddanych klasycznej terapii immunosupresyjnej, jednak z niezgodnością w układzie HLA. W badaniach histologicznych wykazano także autoimmunologiczną destrukcję komórek β u biorcy nerki, któremu wysepkę trzustkową wszczepiono w mięśnie przedramienia. Wciąż kontrowersyjne jest zagadnienie, w jaki sposób autoprzeciwciała wpływają na przeżycie przeszczepionych wysepek trzustkowych.^{7,47} W badaniu grupy biorców wysepek trzustkowych niekorzystny związek między konwersją w zakresie autoprzeciwciała a czynnością przeszczepu można było wykazać dopiero dwa lata po transplantacji (Mineo i wsp., dane nieopublikowane).

Eksenatyd jako leczenie uzupełniające

Eksenatyd to długodziałający analog peptydu typu 1 podobnego do glukagonu (GLP-1), który wzmacnia wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy, a u zwierząt powoduje zwiększenie masy komórek β .⁴⁸ Eksenatyd stosuje się u biorców wysepek trzustkowych, aby utrzymać lub zwiększyć masę komórek β .

Przeszczepione wysepkę zachowują zdolność reakcji na GLP-1. U osób z dysfunkcją przeszczepu, którym podano eksenatyd, stwierdzono wzrost wydzielania amyliny i spadek wydzielania proinsuliny odzwierciedlający zwiększoną wydajność wytwarzania insuliny w komórkach β . Zjawiska te utrzymywały się do sześciu miesięcy po przeszczepieniu (Farajji i wsp., dane nieopublikowane). Obserwowano także wydłużenie czasu do ponownego włączenia insulinoterapii lub zmniejszone zapotrzebowanie na insulinę. Gdy eksenatyd podawano w trakcie uzupełniającego wlewu wysepek trzustkowych stosowanego w ramach leczenia dysfunkcji przeszczepu, niezależnie od insuliny obserwowano nawet przez 18 miesięcy u wszystkich leczonych tą metodą osób, natomiast w grupie kontrolnej tylko u 20% (Farajji i wsp., dane nieopublikowane).

Aloosenytywacja

Leczenie immunosupresyjne odstawia się, gdy nie udaje się wykazać nawet szczątkowej czynności przeszczepionych wysepek, w razie poważnych zakażeń (aby wzmocnić działanie ukła-

du odpornościowego) lub na życzenie pacjenta. Leczenie odstawia się stopniowo, aby uniknąć możliwej aloosenytywacji po nagłej, masywnej ekspozycji na antygeny (pozostałych komórek wysepek trzustkowych nietolerowanych przez układ immunologiczny).

Dodatni wynik panelu reaktywnych przeciwciał (PRA – *panel reactive antibodies*) wiąże się z gorszym przeżyciem przeszczepu po alogenicznym przeszczepieniu narządów litych. Skuteczne przeszczepienie wysepek trzustkowych pozwalające odstawić insulinoterapię wymaga 2-3 wlewów od różnych dawców, przy czym nie jest konieczna zgodność w układzie HLA między biorcą a dawcami. Istnieje więc poważne ryzyko niezgodności w układzie HLA i wytworzenia swoistych przeciwciał.

Odsetek przeciwciał reaktywnych klasy 1 i 2 w PRA >15% i swoiste przeciwciała przeciwko antygenom dawcy obecne w okresie przed transplantacją wiążą się ze skróceniem przeżycia przeszczepionych wysepek trzustkowych.⁴⁹ Z kolei wynik PRA w czasie leczenia immunosupresyjnego nie wpływa na przeżycie przeszczepianych wysepek trzustkowych.⁵⁰ Mimo to obserwowano dysfunkcję przeszczepianych wysepek u osób, u których wynik PRA stawał się dodatni po obniżeniu dawek lub odstawieniu leków immunosupresyjnych oraz po epizodach zakażeń. Po odstawieniu immunosupresji nieuchronne jest pojawienie się reaktywności PRA.^{49,50} Wpływ aloosenytywacji na stan biorców jest nieznan; pojawiły się obawy o ryzyko niezgodności w sytuacji, gdy w przyszłości osoby takie będą wymagały przeszczepienia ważnego życiowo narządu.

Wnioski

Terapia polegająca na przeszczepianiu wysepek trzustkowych spełnia większość wymagań koniecznych, aby uznać ją za nową metodę leczenia w praktyce klinicznej. Założenia opracowano na podstawie badań ekperymentalnych, a ich słuszność udowodniono w badaniach klinicznych: wysepkę trzustkową wprowadzoną bezpośrednio do żyły wrotnej mogą osiągnąć w ludzkiej wątrobie i reagować wydzielaniem insuliny na zmiany stężenia glukozy we krwi. U większości (ok. 80%) biorców chorych na cukrzycę typu 1 możliwe jest odstawienie insuliny. Mimo to w dłuższej perspektywie dochodzi do niewydolności przeszczepu. W programach przeszczepiania wysepek trzustkowych uwaga skupia się dziś zatem na identyfikacji kluczowych problemów i opracowywaniu strategii poprawy tych wyników. Obecnie przeszczepianie wysepek trzustkowych można uznawać za skuteczną metodę leczenia cukrzycy, pod warunkiem przyjęcia bardziej realistycznych celów tego zabiegu, takich jak stabilizacja glikemii i zapobieganie ciężkiej hipoglikemii, a nie odstawienie insulinoterapii.

Adres do korespondencji
Rodolfo Alejandro, MD
Diabetes Research Institute-University of Miami, 1450 NW 10th Avenue (R134), Miami, FL 33136, USA
E-mail: ralejand@med.miami.edu

Podziękowania

Autorzy są wdzięczni członkom Clinical Islet Transplant Program, Human Cell Processing facility at the Cell Transplant Center, General Clinical Research Center and Administrative Offices at the Diabetes Research Institute i Organ Procurement Or-

ganizations za nieustający entuzjazm i wsparcie naszego programu. Dziękujemy Cathryn Greene za sugestie redakcyjne.

Oświadczenie

Źródła finansowania obejmują: National Institutes of Health/National Center for Research Resources (U42 RR016603, M01RR16587); Juvenile Diabetes Research Foundation International (4-2000-946, 4-2004-361); National Institutes of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (5 R01 DK55347, 5 R01 DK056953); Stan Florida; Diabetes Research Institute Foundation (Hollywood, FL). Cristiane B. Leitão otrzymała stypendium Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Nie zgłoszono żadnych

innych źródeł finansowania mogących stanowić konflikt interesów związany z tematyką artykułu.

© Copyright 2009 Current Medicine Group LLC, a division of Springer Science & Business Media LLC i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. Wszystkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być gdziekolwiek ani w jakikolwiek sposób wykorzystywana bez pisemnej zgody Current Medicine Inc. i Medical Tribune Polska Sp. z o.o. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in any information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission of Current Medicine Group LLC and Medical Tribune Polska.

Piśmiennictwo:

1. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [no authors listed]. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
2. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [no authors listed]. *Diabetes* 1997;46:271-286.
3. Gruessner RW, Sutherland DE, Kandaswamy R, Gruessner AC: Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. *Transplantation* 2008;85:42-47.
4. Robertson RP: Islet transplantation as a treatment for diabetes – a work in progress. *N Engl J Med* 2004;350:694-705.
5. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, et al.: Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-238.
6. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al.: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-1330.
7. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al.: Five-year followup after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005;54:2060-2069.
8. Froud T, Ricordi C, Baidal DA, et al.: Islet transplantation in type 1 diabetes mellitus using cultured islets and steroid-free immunosuppression: Miami experience. *Am J Transplant* 2005;5:2037-2046.
9. Poggioli R, Faradji RN, Ponte G, et al.: Quality of life after islet transplantation. *Am J Transplant* 2006;6:371-378.
10. Wonnacott K: Update on regulatory issues in pancreatic islet transplantation. *Am J Ther* 2005;12:600-604.
11. Stegall MD, Dean PG, Sung R, et al.: The rationale for the new deceased donor pancreas allocation schema. *Transplantation* 2007;83:1156-1161.
12. Shapiro AM, Sutherland DE: The new deceased donor pancreas allocation schema: do the recommendations go far enough? *Transplantation* 2007;83:1151-1152.
13. Ponte GM, Pileggi A, Messinger S, et al.: Toward maximizing the success rates of human islet isolation: influence of donor and isolation factors. *Cell Transplant* 2007;16:595-607.
14. Lakey JR, Warnock GL, Rajotte RV, et al.: Variables in organ donors that affect the recovery of human islets of Langerhans. *Transplantation* 1996;61:1047-1053.
15. Caballero-Corbalan J, Eich T, Lundgren T, et al.: No beneficial effect of two-layer storage compared with UW-storage on human islet isolation and transplantation. *Transplantation* 2007;84:864-869.
16. Ricordi C, Fraker C, Szust J, et al.: Improved human islet isolation outcome from marginal donors following addition of oxygenated perfluorocarbon to the cold-storage solution. *Transplantation* 2003;75:1524-1527.
17. Ricordi C, Lacy PE, Scharp DW: Automated islet isolation from human pancreas. *Diabetes* 1989, 38(Suppl 1):140-142.
18. Ichii H, Pileggi A, Molano RD, et al.: Rescue purification maximizes the use of human islet preparations for transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:21-30.
19. Ichii H, Sakuma Y, Pileggi A, et al.: Shipment of human islets for transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1010-1020.
20. Goss JA, Soltes G, Goodpastor SE, et al.: Pancreatic islet transplantation: the radiographic approach. *Transplantation* 2003;76:199-203.
21. Baidal DA, Froud T, Ferreira JV, et al.: The bag method for islet cell infusion. *Cell Transplant* 2003;12:809-813.
22. Barshes NR, Lee TC, Goodpastor SE, et al.: Transaminitis after pancreatic islet transplantation. *J Am Coll Surg* 2005;200:353-361.
23. Collaborative Islet Transplant Registry (CITR). Available at <http://www.citregistry.org/>. Accessed February 2008.
24. Faradji RN, Monroy K, Messinger S, et al.: Simple measures to monitor beta-cell mass and assess islet graft dysfunction. *Am J Transplant* 2007;7:303-308.
25. Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al.: Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005;28:343-347.
26. Faradji RN, Monroy K, Riefkohl A, et al.: Continuous glucose monitoring system for early detection of graft dysfunction in allogeneic islet transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:3274-3276.
27. Hafiz MM, Faradji RN, Froud T, et al.: Immunosuppression and procedure-related complications in 26 patients with type 1 diabetes mellitus receiving allogeneic islet cell transplantation. *Transplantation* 2005;80:1718-1728.
28. Cure P, Pileggi A, Faradji RN, et al.: Cytomegalovirus infection in a recipient of solitary allogeneic islets. *Am J Transplant* 2006;6(5 Pt 1):1089-1090.
29. Maffi P, Angeli E, Bertuzzi F, et al.: Minimal focal steatosis of liver after islet transplantation in humans: a long-term study. *Cell Transplant* 2005;14:727-733.
30. Bhargava R, Senior PA, Ackerman TE, et al.: Prevalence of hepatic steatosis after islet transplantation and its relation to graft function. *Diabetes* 2004;53:1311-1317.
31. Markmann JF, Rosen M, Siegelman ES, et al.: Magnetic resonance-defined periportal steatosis following intraportal islet transplantation: a functional footprint of islet graft survival? *Diabetes* 2003;52:1591-1594.
32. Rafael E, Tibell A, Ryden M, et al.: Intramuscular autotransplantation of pancreatic islets in a 7-year-old child: a 2-year follow-up. *Am J Transplant* 2008;8:458-462.
33. Larsen JL, Bennett RG, Burkman T, et al.: Tacrolimus and sirolimus cause insulin resistance in normal Sprague Dawley rats. *Transplantation* 2006;82:466-470.
34. Wyzgal J, Paczek L, Sanko-Resmer J, et al.: Insulin resistance in kidney allograft recipients treated with calcineurin inhibitors. *Ann Transplant* 2007;12:26-29.
35. Bell E, Cao X, Moibi JA, et al.: Rapamycin has a deleterious effect on MIN-6 cells and rat and human islets. *Diabetes* 2003;52:2731-2739.
36. Zhang N, Su D, Qu S, et al.: Sirolimus is associated with reduced islet engraftment and impaired beta-cell function. *Diabetes* 2006;55:2429-2436.
37. Zahr E, Molano RD, Pileggi A, et al.: Rapamycin impairs in vivo proliferation of islet beta-cells. *Transplantation* 2007;84:1576-1583.
38. Krebs M, Brunmair B, Brehm A, et al.: The mammalian target of rapamycin pathway regulates nutrient-sensitive glucose uptake in man. *Diabetes* 2007;56:1600-1607.
39. Paty BW, Harmon JS, Marsh CL, Robertson RP: Inhibitory effects of immunosuppressive drugs on insulin secretion from HIT-T15 cells and Wistar rat islets. *Transplantation* 2002;73:353-357.
40. Havrdova T, Saudek F, Boucek P, et al.: Metabolic effect of sirolimus versus mycophenolate mofetil on pancreatic graft function in the early posttransplant period. *Transplant Proc* 2005;37:3544-3545.
41. Han D, Xu X, Baidal D, et al.: Assessment of cytotoxic lymphocyte gene expression in the peripheral blood of human islet allograft recipients: elevation precedes clinical evidence of rejection. *Diabetes* 2004;53:2281-2290.
42. Hering BJ, Kandaswamy R, Ansie JD, et al.: Single-donor, marginal-dose islet transplantation in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005;293:830-835.
43. Fung MA, Warnock GL, Ao Z, et al.: The effect of medical therapy and islet cell transplantation on diabetic nephropathy: an interim report. *Transplantation* 2007;84:17-22.
44. Gillard P, Ling Z, Mathieu C, et al.: Comparison of sirolimus alone with sirolimus plus tacrolimus in type 1 diabetic recipients of cultured islet cell grafts. *Transplantation* 2008;85:256-263.
45. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al.: HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med* 2008;358:353-361.
46. Mineo D, Ricordi C, Xu X, et al.: Combined islet and hematopoietic stem cell allotransplantation: a clinical pilot trial to induce chimerism and graft tolerance. *Am J Transplant* 2008 Apr 29 (Epub ahead of print).
47. Jaeger C, Brendel MD, Hering BJ, et al.: Progressive islet graft failure occurs significantly earlier in autoantibody-positive than in autoantibody-negative IDDM recipients of intrahepatic islet allografts. *Diabetes* 1997;46:1907-1910.
48. Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S: Exendin-4 stimulates both beta-cell replication and neogenesis, resulting in increased beta-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes* 1999;48:2270-2276.
49. Campbell PM, Salam A, Ryan EA, et al.: Pretransplant HLA antibodies are associated with reduced graft survival after clinical islet transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1242-1248.
50. Cardani R, Pileggi A, Ricordi C, et al.: Allosensitization of islet allograft recipients. *Transplantation* 2007;84:1413-1427.



Komentarz:

**prof. dr hab. med.
Janusz Gumprecht
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych, Diabetologii
i Nefrologii ŚUM, Zabrze**

Cukrzyca, jedna z głównych przyczyn chorób układu krążenia, terminalnej niewydolności nerek, utraty wzroku, nieurazowych amputacji kończyn dolnych i skrócenia oczekiwanej krzywej przeżycia w populacji ogólnej, nadal jest istotnym, ogólnosiątkowym problemem zdrowotnym. Na świecie na cukrzycę choruje obecnie ponad 200 mln osób, z czego ok. 10% wszystkich przypadków stanowi typ 1 tego schorzenia. Mimo zaostrożonych kryteriów rozpoznawania oraz rozwoju możliwości terapeutycznych kluczowym problemem współczesnej diabetologii pozostają przewlekłe powikłania naczyniowe.

Objawy cukrzycy są znane już od ponad 3,5 tys. lat, ale dopiero w 1889 r. Joseph von Mehring i Oskar Minkowski, obserwując w badaniu doświadczalnym pojawianie się hiperglikemii i glikozurii u psów poddanych pankreatektomii, po raz pierwszy opisali związek tej choroby z funkcją trzustki. Odkrycie to zapoczątkowało intensywne badania nad możliwościami i sposobami przeszczepienia tkanki trzustkowej osobom chorym na cukrzycę.

Już pięć lat po opisanym odkryciu Williams przeprowadził po raz pierwszy zabieg transplantacji, implantując podskórnie trzy kawałki owczej trzustki umierającemu z powodu kwasicy cukrzycowej 15-letniemu chłopcu. Po zabiegu obserwowano wprawdzie zmniejszenie się glikozurii, lecz to pionierskie przedsięwzięcie zakończyło się niestety niepowodzeniem.

Badaczami, którzy dowiedli, że uniezależnienie pacjenta od stosowania egzogennej insuliny może stać się realną metodą terapeutyczną, byli Kelly i Lillehei. W 1966 r. po raz pierwszy na świecie przeszczepili oni jednocześnie trzustkę i nerkę osobie chorującej na cukrzycę powikłaną mocznicą. Początkowo zabiegi transplantacyjne były obciążone wysokim odsetkiem powikłań, z roczną przeżywalnością graftu i pacjenta nieprzekraczającą odpowiednio 21% i 67%. Postęp w zakresie chirurgicznych technik transplantacyjnych, terapii immunosupresyjnej (m.in. odkrycie cyklosporyny A we wczesnych latach 80.) oraz opieki potransplantacyjnej ukierunkowanej na kontrolowanie czynności graftu i wczesne wykrywanie odrzucania przeszczepionego narządu umożliwiły uzyskanie znacznie lepszych wyników przeżywalności. Poprawiła się także kontrola gospodarki węglowodanowej.

Niepowodzenia towarzyszyły początkowo także pierwszym prowadzonym na modelu zwierzęcym próbom przeszczepiania wysp trzustkowych. Stagnacja w tej dziedzinie utrzymywała się aż do 1972 r., kiedy to Ballinger i Lacy dowiedli na modelu zwierzęcym, że przeszczep wysepek trzustkowych prowadzi do uzyskania stanu normoglikemii.¹⁶

W latach 70. prowadzono intensywne badania nad izolowaniem i przeszczepianiem wysp trzustkowych. Pierwszy skuteczny przeszczep wysp trzustkowych u człowieka przeprowadzono w 1974 r., lecz uzyskane wyniki nie były zadowalające ze względu na jedynie krótkotrwały okres insulinoniezależności. Dopiero w 1991 r. uzyskano co najmniej roczne utrzymanie się stanu normoglikemii bez konieczności substytucji insuliny egzogennej. Z danych pochodzących z Collaborative Islet Transplant Registry wynika, że w latach 1974-1999 u osób z cukrzycą typu 1 przeprowadzono ponad 450 zabiegów alotransplantacji wysp trzustkowych. Roczną niezależność od insulinoterapii egzogennej uzyskało jednak <10% pacjentów, natomiast u 28% osób, mimo konieczności stosowania insuliny egzogennej, obserwowano utrzymywanie się funkcji przeszczepionych komórek β , o czym świadczyło między innymi zachowane wydzielanie peptydu C. Uzyskiwanie tak słabych wyników było związane m.in. ze zbyt małą masą przeszczepionych wysp trzustkowych, złą profilaktyką procesu odrzucania, a także stosowaniem diabetogennych leków immunosupresyjnych.

Wysoka jakość wyizolowanych od dawcy wysp trzustkowych oraz ich odpowiednia ilość są kluczowymi elementami udanego przeszczepu, co zostało udowodnione przez grupę badaczy z Edmonton. Jednym z ograniczeń tej metody jest to, że w celu osiągnięcia normoglikemii większość biorców wymaga powtórzenia zabiegu transplantacji wysp, które pobrane zostają od kilku tzw. suboptymalnych dawców. Od pojedynczego dawcy można uzyskać średnio ok. 300 tys. wysp. Do osiągnięcia pełnej insulinoniezależności potrzeba zwykle 8000-9000 wysp przypadających na kilogram masy ciała biorcy (tzw. ekwiwalent wyspowy), a jeden przeszczep pobrany od tzw. dawcy idealnego dostarcza ich zwykle maksymalnie 500 tys., dlatego w procesie kwalifikacji do transplantacji bardzo istotne są masa ciała i BMI biorcy. Istotnym czynnikiem wpływającym na podjęcie funkcji przez przeszczepione wyspy jest również odpowiednia długość czasu zimnego niedokrwienia (min. 2 godz., maks. 8-12 godz.) oraz pobranie narządu ze zwłok w sposób, który nie spowoduje uszkodzenia torebki narządu.

Zgodnie z obecnie przyjętymi kryteriami wskazaniem do allogenicznego przeszczepu wysp trzustkowych jest cukrzyca typu 1 z częstymi epizodami ciężkich, pozbawionych objawów prodromalnych hipoglikemii oraz niestabilnością metaboliczną. Tacy pacjenci będą wymagać niestety stałego leczenia immunosupresyjnego, którego działaniem niepożądanym mogą być nefrotoksyczność, zwiększone ryzyko występowania infekcji oraz karcynogenność. W celu zwiększenia prawdopodobieństwa

utrzymania przetrwałej normoglikemii i niezależności od insuliny większość ośrodków transplantacyjnych przeprowadza przeszczepę wysp tylko u pacjentów z masą ciała <70 kg i BMI <27, którzy nie wymagają stosowania bardzo dużych dobowych dawek insuliny.

W 2006 r. zostały ogłoszone wyniki międzynarodowego, wieloośrodkowego badania dotyczącego wykonalności i powtarzalności protokołu z Edmonton. W latach 2001-2003 u 36 pacjentów przeprowadzono 77 infuzji wysp trzustkowych; 11 pacjentów (31%) otrzymało jedną infuzję, 9 pacjentów (25%) dwie i 16 (44%) 3 infuzje. U 21 pacjentów (58%) uzyskano przejściową, u 16 pacjentów (44%) roczną i u 5 pacjentów (14%) dwuletnią niezależność od insulinoterapii egzogennej. Mimo że większość pacjentów po dwóch latach od przeszczepu wymagała insulinoterapii, u 70% nadal wydzielala się endogenna insulina, o czym świadczyły stężenia peptydu C. U pacjentów, którzy po dwóch latach nadal nie wymagali insulinoterapii, wartości HbA_{1c} pozostawały w granicach normy, a u pacjentów z częściowo tylko zachowaną funkcją przeszczepionych wysp wartość tego parametru była jedynie nieznacznie podwyższona. Żaden z pacjentów, którzy zachowali resztkową funkcję greftu, nie doświadczył ciężkiego epizodu hipoglikemii.

Terapia zastępcza komórkami β trzustki niesie ze sobą wiele korzyści, których nie można uzyskać, stosując inne metody, ale ma także pewne ograniczenia i wiąże się z możliwością wystąpienia powikłań, zarówno gdy przeszczepiany jest cały narząd, jak i w przypadku izolowanego przeszczepu wysp trzustkowych. Powikłania te są związane z koniecznością przewlekłego stosowania terapii immunosupresyjnej oraz z samą procedurą transplantacji.

Stosowanie leczenia immunosupresyjnego jest związane m.in. z ryzykiem rozwoju schorzeń rozrostowych. Nie oszacowano jeszcze ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów po przeszczepie wysp trzustkowych, jednak nie ma powodu, dla którego pacjenci otrzymujący te same leki immunosupresyjne co osoby po przeszczepach narządowych mieliby nie rozwinąć tego powikłania. Dodatkowo w przeciwieństwie do przeszczepiania całych narządów w transplantacji wysp trzustkowych brak jest efektywnego markera świadczącego o wystąpieniu wczesnego odrzucania i z tego względu, zgodnie z protokołem immunosupresyjnym, stosuje się większe dawki leków immunosupresyjnych.

Mimo że próby przeszczepiania tkanki trzustkowej jako metody leczenia cukrzycy są podejmowane już od ponad 100 lat, dopiero w ostatnim dziesięcioleciu nastąpił istotny postęp w zakresie metod izolacji wysp trzustkowych, a także redukcji diabetogennego wpływu leczenia immunosupresyjnego. Transplantacja wysp trzustkowych, pozostająca dotychczas jedynie

w sferze badań, została wprowadzona do praktyki klinicznej i uznana za jedną z metod leczenia cukrzycy typu 1. Niepokojącym zjawiskiem jest jednak niewystarczająca liczba dawców narządów przy coraz większym na nie zapotrzebowaniu związanym z rosnącą liczbą przeprowadzanych transplantacji wysp trzustkowych i narządowych przeszczepów trzustki.

Podsumowując, należy raz jeszcze podkreślić, że przyszłość tej formy leczenia chorych na cukrzycę zależy głównie od rozwoju metod terapii immunosupresyjnej i immunomodulującej, a także od postępu w pozyskiwaniu alternatywnych źródeł wysp trzustkowych oraz w strategii ich transplantacji.

Piśmiennictwo:

1. Wild S, Roglic G, Greek A, et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-1053.
2. Von Mehning J, Minkowski O. Diabetes mellitus after pancreas extirpation. *Arch Fur Exper Path Pharmacol* 1889;26:111-114.
3. Williams P. Notes on diabetes treated with extract and by grafts id sheep's pancreas. *BMJ* 1894;2:1303-1304.
4. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, et al. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61:827-837.
5. Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes-work in progress. *N Engl J Med* 2004;350:694-705.
6. Sollinger HW, Odderico JS, Knechtle SJ, et al. Experience with 500 simultaneous pancreas – Kidney transplants. *Ann Surg* 1998;228:284-296.
7. Stratta RJ, Taylor RJ, Larsen JL, et al. Pancreas transplantation. *Int Pancreatol* 1995;17:1- 13.
8. Pirson Y, Vandeleene B, Squifflet JP. Kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic recipients. *Diabetes Metab* 2000;26(suppl 4):86-89.
9. Gruessner A, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and non-US cases reported to the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of October 2000. *Clin Transplant* 2002;41-77.
10. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, et al. Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001;233:463-501.
11. Robertson RP, Davis C, Larsen J, et al. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:935-939.
12. Brendel M, Hering B, Schultz A, et al. International Islet Transplant Registry Report. Germany: University of Giessen, 1999, Report no.: Newsletter no.8.
13. Boker A, Rothenberg L, Hernandez C, et al. Human islet transplantation; update. *World J Surg* 2001;25:481-486.
14. Hering B, Ricordi C. Islet transplantation for patients with Type 1 diabetes: results, research priorities, and reasons for optimism. *Graft* 1999;2:12-27.
15. Shapiro AM, Lakely JR, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000;343:230-238.
16. Shapiro AM, et al.: International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 2006; 355: 1318-30.
17. Hering BJ. Achieving and maintaining insulin independence in human islet transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79: 1296-1297.
18. Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes – a work in progress. *N Engl J Med* 2004; 350: 694-705.
19. Bromberg JS, LeRoith D. Diabetes cure – is the glass half full? *N Engl J Med* 2006; 355: 1372-1374.
20. CITR, Collaborative Islet Transplant Registry 2006 web.emmes.com/study/isl/reports/reports.htm
21. Stock PG, Bluestone JA. Beta-cell replacement for type 1 diabetes. *Annu Rev Med* 2004; 55: 133-156.
22. Ryan EA, Bigam D, Shapiro AM. Current indications for pancreas or islet transplant. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:1-7.
23. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355:1318-1330.