

Justyna Gołębiowska¹, Piotr Witkowski², Alicja Dębska-Ślizień¹

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Department of Surgery, Section of Abdominal Organ Transplantation, University of Chicago

Przeszczepianie wysp trzustkowych

Pancreatic islets transplantation

ABSTRACT

Patients with brittle type 1 diabetes who continue to experience life threatening severe hypoglycemia despite maximal medical management can benefit from β -cell replacement. Islet transplantation eliminates hypoglycemic episodes/unawareness, facilitates normalization of haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) and decreases microvascular disease progression

in patients with labile diabetes. In this article we review the first attempts of β -cell replacement, current indications and contraindications, expected benefits and possible complications of pancreas islets transplantation together with the available techniques that assess the transplanted β -cell function.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 1, 24–32

Key words: brittle type 1 diabetes, hypoglycemia, pancreatic islet transplantation

WSTĘP

Trzustka jest zaledwie 100-gramowym narządem pełniącym funkcję zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą; 85% jej masy stanowią pęcherzyki produkujące sok trzustkowy, wśród których znajdują się nieregularnie rozrzucone skupiska komórek endokrynnych, czyli tak zwane wyspy trzustkowe. Wyspy trzustkowe zostały po raz pierwszy zidentyfikowane w 1869 roku przez niemieckiego patologa Paula Langerhansa. Każda wyspa jest zbudowana jak miniatury narząd, ma własne naczynia krwionośne i unerwienie oraz specyficzną strukturę; składa się z około 2,5 tys. wysoko wyspecjalizowanych komórek różnego typu, wydzielających glukagon (komórki A), insulinę (komórki B), somatostatynę (komórki D) i polipeptyd trzustkowy (komórki PP). Wśród komórek budujących wyspy najwięcej jest komórek α produkujących glukagon oraz komórek β wytwarzających insulinę. Komórki te ściśle ze sobą współdziałają, w sposób ciągły monitorując stężenie glukozy we krwi i bez przerwy wydzielając odpowiednie ilości glukagonu i insuliny — tym samym utrzymując stężenie glukozy w wąskim fizjologicznym zakresie.

W cukrzycy typu 1 układ immunologiczny chorego niszczy nieodwracalnie komórki β , które są jedynym źródłem insuliny w organizmie człowieka. Insulina to hormon niezbędny do życia, konieczny do właściwej regulacji stężenia glukozy we krwi i jej użycia przez tkanki. W tej sytuacji przeżycie chorego z cukrzycą typu 1 jest możliwe jedynie dzięki podawaniu egzogennej insuliny, najczęściej we wstrzyknięciach podskórnych. Przebieg cukrzycy typu 1 zależy od tempa utraty komórek β . Wyczerpanie się rezerw wydzielniczych komórek β jest przyczyną chwiejnego przebiegu cukrzycy ze skłonnością do wahań glikemii — od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej. Mimo prowadzonej suplementacji insuliny, nawet z wykorzystaniem nowoczesnych pomp insulinowych, wartości glikemii u tych chorych często wahają się w bardzo szerokim zakresie i są dalekie od tych obserwowanych w obecności funkcjonujących wysp trzustkowych. Chwiejny przebieg cukrzycy przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań.

RYS HISTORYCZNY

Ze względu na niedoskonałość terapii insuliną od dawna podejmowano próby prze-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Justyna Gołębiowska
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: 58 349 25 58,
faks: 58 349 25 51
e-mail: jgolebiowska@gumed.edu.pl

szczepienia trzustki [1]. Bez nowoczesnej immunosupresji, która mogłaby zapobiec odrzucaniu, były one skazane na niepowodzenie, podobnie jak próby przeszczepiania innych narządów. Dopiero w latach 60. ubiegłego wieku, dzięki zastosowaniu azatiopryny i glikokortykosteroidów, wykonano pierwszą udaną transplantację trzustki. Mimo ciągłego udoskonalania metod operacyjnych przeszczepienie trzustki jest trudnym zabiegiem chirurgicznym, obarczonym dużym ryzykiem powikłań okołoperacyjnych.

Dlatego też od początku rozwoju transplantologii klinicznej podejmowano próby izolacji i transplantacji samych wysepek trzustkowych. Pierwszą izolację wysp trzustkowych, z trzustki świnki morskiej, przeprowadził polski histolog — prof. Stanisław Moskalewski — w 1965 roku [2, 3]. Później metodę tę udoskonalił i opisał Paul Lacy [4]. To on po raz pierwszy przeszczepił wyspy u szczurów, a potem u małp, i pokazał, że może to być skuteczna metoda kontroli glikemii *in vivo* [5, 6]. Do pierwszego przeszczepienia wysp trzustkowych doszło w 1974 roku [7], jednak do końca XX wieku wyniki były niezadowalające. Dopiero w 1990 roku pierwszy chory z cukrzycą typu 1 po transplantacji odstawił całkowicie insulinę [8]. W latach 80. i 90. metodę transplantacji udoskonalano, lecz jedynie 8% chorych w pierwszym roku mogło całkowicie odstawić insulinę [2].

Przełom nastąpił w 2000 roku, kiedy to zespół z Edmonton wprowadził mniej diabetogenny, pozbawiony glikokortykosteroidów schemat immunosupresji oraz zastosował dwa lub trzy powtarzane przeszczepienia wysepek od kolejnych dawców do tego samego biorcy [2, 9]. Już nie 8%, lecz 100% chorych (7/7) po pierwszym roku nie wymagało podawania insuliny. Niestety, w dłuższym okresie okazało się, że wyspy stopniowo tracą swoją aktywność i jedynie 8% chorych nie wymaga podawania insuliny po 5 latach od przeszczepu [10–12]. Mimo to większość chorych (ok. 90%) nadal nie miała problemów z kontrolowaniem glikemii i nie wystąpiły u nich epizody ciężkiej hipoglikemii. U chorych tych stwierdzano ciągle obecność C-peptydu we krwi, co świadczyło, że pewna ilość wysp nadal funkcjonowała i zabezpieczała ich przed znaczącymi wahaniami stężenia glukozy we krwi. Pacjenci ci wymagali jednak przyjmowania insuliny, choć znacznie mniej niż przed zabiegiem [10].

W Polsce pierwsze przeszczepienie wysp trzustkowych wykonał w maju 2008 roku

Zespół Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

ZABIEG PRZESZCZEPIENIA WYSP TRZUSTKOWYCH

U chorych z cukrzycą typu 1 wykonuje się alogeniczne przeszczepienie wysp trzustkowych wyizolowanych z trzustki dawcy zmarłego, w trzech możliwych wariantach:

1. przeszczepienie samych wysp trzustkowych (ITA, *islet transplant alone*);
2. przeszczepienie wysp trzustkowych wraz z przeszczepieniem nerki (SIKTx, *simultaneous islet kidney transplantation*);
3. przeszczepienie wysp trzustkowych po przeszczepieniu nerki (IAK, *islet after kidney transplantation*).

Warto wspomnieć, że wykonuje się również zabiegi autotransplantacji wysp trzustkowych u chorych poddawanych całkowitej pankreatektomii z powodu niepoddających się innemu leczeniu dolegliwości bólowych w przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki. Operacja ta umożliwia usunięcie zwłókniałej trzustki, a infuzja wyizolowanych wysp, nawet jeżeli nie zawsze zapewnia insulinoniezależność, chroni przed chwiejnym przebiegiem cukrzycy i epizodami ciężkiej hipoglikemii. Dokładne omówienie tej procedury wykracza poza ramy niniejszego artykułu.

Sam zabieg przeszczepienia wysp trzustkowych polega na infuzji wysepek trzustkowych zawieszonych w płynie zawierającym ludzkie albuminy i heparynę do żyły wrotnej chorego. Cewnik do żyły wrotnej wprowadza się przezskórnie i przezwątrobowo w znieczuleniu miejscowym pod kontrolą ultrasonografii (USG) i fluoroskopii lub w trakcie minilaparotomii w znieczuleniu ogólnym przez gałęzie żył okrężniczych. Podczas infuzji wysepki wędrują do wątroby, gdzie osiadają, wbudowują się w tkankę wątroby i podejmują funkcję endokrynną. W celu zminimalizowania ryzyka zakrzepicy żyły wrotnej wysepki trzustkowe oczyszcza się z tkanki egzokrynnnej, tak aby całkowita objętość tkanki przeszczepionej nie była większa niż 12 ml.

Dodatkowo w trakcie zabiegu monitoruje się ciśnienia w układzie wrotnym. Wzrost ciśnienia powyżej 20 mm Hg lub dwukrotny wzrost ciśnienia w żyłę wrotnej w stosunku do wartości wyjściowej powoduje konieczność wstrzymania podaży wysp i odczekania do czasu normalizacji wartości ciśnienia. U pa-

▶▶ Wskazaniem do wykonania przeszczepienia samych wysp trzustkowych (ITA) jest cukrzyca typu 1 — bez towarzyszącej niewydolności nerek, z towarzyszącymi częstymi i ciężkimi epizodami hipoglikemii; z chwiejnym przebiegiem mimo prób modyfikacji leczenia; ze złą kontrolą metaboliczną; z nawracającymi kwasicami ketonowymi◀◀

▶▶ Przeszczepienia wysp trzustkowych po przeszczepieniu nerki (IAK) wykonuje się w celu zapobiegania progresji powikłań cukrzycy oraz nawrotowi nefropatii cukrzycowej w przeszczepionej nerce◀◀

▶▶ Przeszczepienia zarówno trzustki, jak i wysp trzustkowych pozostają jedynymi metodami pozwalającymi przywrócić fizjologiczne wydzielanie endogennej insuliny◀◀

▶▶ Zasadniczymi przeciwwskazaniami do przeszczepienia wysp trzustkowych są duża masa ciała chorego i duża insulinooporność, ponieważ w takich sytuacjach skuteczność procedury jest znacząco ograniczona◀◀

cientów bez choroby wątroby praktycznie nie obserwuje się tak wysokich wartości wzrostu ciśnienia w trakcie infuzji wysp alogenicznych, nawet gdy jest to kolejny — trzeci lub czwarty — przeszczep. Ryzyko jest znacznie większe podczas infuzji wysepek autologicznych, szczególnie gdy objętość tkanki wyspowej jest większa niż 20 ml.

Wątroba jest jak dotychczas najlepszym miejscem implantacji wysp. Wewnątrzwątrobowe ich przeszczepienie wiąże się z zachowaniem wydzielania insuliny do wątroby, co zapewnia efekt pierwszego przejścia i tym samym zapobiega hiperinsulinemii. Jednocześnie zachowany zostaje charakter pulsacyjny wydzielania insuliny, co korzystnie wpływa na hamowanie wątrobowej produkcji glukozy [13]. Możliwe jest także podanie wysp do jelita, śledziony, torebki nerki i jamy otrzewnowej, jednak metody te są rzadko stosowane z powodu ich ograniczonej skuteczności [14]. Podanie dowątrobowe, choć najskuteczniejsze, ma również swoje wady. Natychmiast po infuzji wysp do strumienia krwi żyły wrotnej dochodzi do aktywacji procesu zapalnego z aktywacją płytek krwi i leukocytów, co prowadzi do uszkodzenia znacznej ilości wysp — nawet do 50% [15]. Bezpośrednio po infuzji zwykle obserwuje się podwyższenie aktywności transaminaz do około 200 IU/ml, które ulega normalizacji w ciągu 2 tygodni. W tym czasie chorzy otrzymują profilaktycznie heparynę drobnocząsteczkową podskórnie.

WSKAZANIA DO PRZESZCZEPIANIA WYSP TRZUSTKOWYCH

Obecnie — z powodu braku innych metod przyczynowego leczenia cukrzycy — przeszczepienie zarówno trzustki, jak i wysp trzustkowych pozostają jedynymi metodami pozwalającymi przywrócić fizjologiczne wydzielanie endogennej insuliny. Wszystkie inne możliwości terapii proponowane chorym na cukrzycę ograniczają się do regulowania stężenia glukozy w osoczu. Im dłużej trwa cukrzyca, tym większe ryzyko pojawienia się napadów nieświadomej hipoglikemii [16, 17]. Zanikają fizjologiczne objawy związane z obniżeniem stężenia glukozy we krwi, takie jak: poczucie głodu, tachykardia, pobudzenie, które stymulowałyby chorego do zjedzenia posiłku lub wypicia słodkiego płynu. W tej sytuacji poziom glukozy spada jeszcze niżej — często poniżej 50–60 mg% — co powoduje objawy związane z hipoglikemią w centralnym układzie nerwo-

wym. U chorego występują nagle zaburzenia świadomości, często traci on logiczny kontakt z otoczeniem, pojawiają się jakościowe lub ilościowe zaburzenia świadomości, mogą wystąpić drgawki.

Chory zwykle wymaga pomocy osób trzecich, podania doustnej glukozy lub wstrzyknięcia glukagonu. Jeśli taki incydent zdarzy się w czasie snu, może być przyczyną zgonu. Do napadów hipoglikemii dochodzi mimo optymalnej terapii insuliną, stosowania pomp, podskórnych czujników mierzących i alarmujących o niskim poziomie glukozy.

Z tego względu wskazaniem do wykonania przeszczepienia samych wysp trzustkowych (ITA) jest cukrzyca typu 1 — bez towarzyszącej niewydolności nerek, z towarzyszącymi częstymi i ciężkimi epizodami hipoglikemii; bez objawów prodromalnych z progiem odczuwania hipoglikemii poniżej 50 mg/dl (ryzyko śmiertelnej neuroglikopenii); z chwiejnym przebiegiem mimo prób modyfikacji leczenia; ze złą kontrolą metaboliczną; z nawracającymi kwasicami ketonowymi; lub z dużymi problemami emocjonalnymi związanymi z terapią egzogenną insuliną [17].

Przeszczepienie wysp trzustkowych wraz z przeszczepieniem nerki (SIKTx) wykonuje się u chorych z cukrzycą typu 1 i schyłkową niewydolnością nerek, leczonych nerkozastępczo, a także jako przeszczepienie wyprzedzające. Przeszczepienie wysp trzustkowych po przeszczepieniu nerki (IAK) wykonuje się w celu zapobiegania progresji powikłań cukrzycy oraz nawrotowi nefropatii cukrzycowej w przeszczepionej nerce.

Zwłaszcza SIKTx i IAK wydają się optymalną formą postępowania, ponieważ przeszczep wysp trzustkowych wykonywany jest u chorych już i tak otrzymujących leczenie immunosupresyjne zapobiegające odrzuceniu nerki przeszczepionej.

Zasadniczymi przeciwwskazaniami do przeszczepienia wysp trzustkowych są duża masa ciała chorego i duża insulinooporność, ponieważ w takich sytuacjach skuteczność procedury jest znacząco ograniczona. Wynik przeszczepienia w największym stopniu zależy od liczby i jakości otrzymanych izolowanych wysp trzustkowych w przeliczeniu na kilogram masy ciała. Na podstawie obserwacji ustalono, że pożądana ilość, która ma szansę na efekt funkcjonalny, to przynajmniej 5000 IEQ/kg mc. (ekwiwalentów wyspowych). Z miliona wysp, które przeciętnie znajdują się w trzustce, zwykle udaje się wyizolować około 300–500 tys. IEQ.

Tabela 1. Wskazania i przeciwwskazania do zabiegu przeszczepienia wysp trzustkowych

Wskazania
Cukrzyca typu 1 trwająca 5 lat i dłużej z minimum jednym poniższym towarzyszącym powikłaniem: — epizody hipoglikemii bez objawów poprzedzających lub z objawami niedocukrzenia centralnego układu nerwowego LUB — labilność metaboliczna rozumiana jako przynajmniej dwa epizody ciężkiej hipoglikemii lub przynajmniej dwie hospitalizacje z powodu kwasicy ketonowej w ciągu roku LUB — hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) powyżej 7% mimo prowadzenia intensywnej insulinoterapii — brak wydzielania C-peptydu (< 0,3 ng/ml) na czczo
Przeciwwskazania
Przeciwwskazania bezwzględne: — biorcy narządów innych niż nerka, poza tymi biorcami trzustki, którzy utracili funkcję przeszczepionej trzustki — niestabilna lub nieleczona proliferacyjna retinopatia cukrzycowa — czynna infekcja, w tym wirusowe zapalenia wątroby typu B lub C — inwazyjna aspergiloza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza w ciągu ostatnich 12 miesięcy — ciężkie, współistniejące schorzenia układu sercowo-naczyniowego: zawał serca przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niewydolność serca z frakcją wyrzutową poniżej 30% — klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min oceniany na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu i/lub szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej CKD-EPI poniżej 60 ml/min/1,73 m² (jeżeli istnieje podejrzenie, że ocena funkcji nerek za pomocą ww. metod może być nieadekwatna, wskazana jest dokładniejsza ocena, np. za pomocą scyntyigrafii DTPA), poza chorymi ze schyłkową niewydolnością nerek kwalifikowanych do przeszczepienia nerki lub będący już po przeszczepie — marskość wątroby — ostre zapalenie trzustki — aktywna choroba nowotworowa lub wyleczona choroba nowotworowa przed upływem odpowiedniego okresu karencji — dodatni test ciążowy — pozytywny <i>cross-match</i> — alkoholizm lub narkomania — niestabilna choroba psychiczna lub źle kontrolowana farmakologicznie, brak możliwości współpracy ze względu na charakteropatię cukrzycową — niemożność wyrażenia świadomej zgody na zabieg Przeciwwskazania względne: — nikotyzm (wymagana 6-miesięczna abstynencja) — stan po amputacjach kończyn dolnych, stan po udarze — aktywna choroba wrzodowa — nadciśnienie wrotne — choroba wątroby w wywiadzie lub nieprawidłowości obecne w badaniach laboratoryjnych [tj. aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) > 3 × norma], z wyłączeniem zespołu Gilberta

Z wyizolowanych wysp ostatecznie przeżywa i produkuje insulinę mniej niż połowa, dlatego też u większości chorych konieczne jest wykonywanie sekwencyjnych przeszczepień.

Szczegółowe wskazania i przeciwwskazania do przeszczepienia wysp trzustkowych przedstawiono w tabeli 1.

ZGŁOSZENIE CHOREGO DO PRZESZCZEPIONIA WYSP TRZUSTKOWYCH

Procedura zgłoszenia chorego do przeszczepienia wysp trzustkowych jest podobna jak w przypadku przeszczepienia nerki. Chory spełniający kryteria kwalifikacji i niespełniający kryteriów dyskwalifikacji — na podstawie wykonanych badań oceniających stan ogólny, wydolność układu sercowo-naczyniowego oraz

po wykluczeniu zakażeń i nowotworów — zostaje umieszczony na Krajowej Liście Oczekujących. Zgłoszenie i kwalifikacja chorego formalnie odbywa się za pośrednictwem Rejestrów Transplantacyjnych Ministerstwa Zdrowia (<https://rejestrtyx.gov.pl/tx>). Zgłoszenia dokonuje lekarz ośrodka transplantacji wysp trzustkowych. Biorca otrzymuje wyspy trzustkowe od dawcy o zgodnej głównej grupie krwi. W przypadku kolejki oczekujących pierwszeństwo mają chorzy o jednoimiennej głównej grupie krwi oraz najmniejszej możliwej liczbie niezgodnych ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*). Każdorazowo bezpośrednio przed zabiegiem przeszczepienia jest wykonywana próba krzyżowa (*cross-match*) z wykorzystaniem techniki serologicznej.

Źródłem limfocytów do próby krzyżowej są węzły chłonne zmarłego dawcy, eksponowane na surowice potencjalnych biorców z listy oczekujących. Rozpatrywani są jedynie biorcy, u których próba krzyżowa jest ujemna, to znaczy nie stwierdza się cytotoksycznych przeciwciał przeciw antygenom HLA dawcy. Do przeszczepienia dochodzi jedynie w przypadku uzyskania w wyniku izolacji odpowiedniej ilości i jakości wysp trzustkowych. W celu oceny stopnia immunizacji — podobnie jak w przypadku chorych oczekujących na przeszczepienie nerki od dawcy zmarłego — cyklicznie wykonuje się test PRA-CDC (*panel reactive antibodies — complement-dependent cytotoxicity*) oraz oznacza przeciwciała anti-HLA w testach fazy stałej.

MOŻLIWE POWIKŁANIA ZABIEGU PRZESZCZEPIENIA WYSP TRZUSTKOWYCH

Powikłania we wczesnym okresie po przeszczepieniu wysp trzustkowych zdarzają się rzadko i nie przekraczają 10% wszystkich przypadków. Najczęstsze są krwawienie z lub do wątroby (4%) oraz zakrzepica gałęzi żyły wrotnej (3%). Zakrzepica żyły wrotnej występuje rzadko, zwykle odcinkowo, w drobnych gałęziach żyły wrotnej i nie ma znaczenia klinicznego, ponadto ustępuje bez następstw klinicznych po leczeniu przeciwkrzepliwym. W późniejszym okresie powikłania związane są głównie z leczeniem immunosupresyjnym. Możliwe powikłania przedstawiono w tabeli 2.

PRZESZCZEPIENIE WYSP TRZUSTKOWYCH A PRZESZCZEPIENIE TRZUSTKI

Przeszczep trzustki jest rozległym zabiegiem operacyjnym, wykonywanym w znieczuleniu ogólnym, który wymaga — oprócz zespołu naczyń — zespolenia dwunastnicy dawcy z jelitem lub pęcherzem biorcy w celu drenażu soku trzustkowego. Około 10–15% biorców traci przeszczep trzustki na skutek zakrzepicy żyły wrotnej przeszczepu w krótkim czasie po operacji. Kolejne 15–20% chorych może wymagać ponownej operacji z powodu krwawienia, ropnia lub innych powikłań. Śmiertelność w pierwszym roku po zabiegu wynosi kilka procent. W przypadku zabiegu zakończonego sukcesem jest on skuteczny u większości chorych. Pacjenci nie wymagają podawania insuliny natychmiast po operacji. Mimo ryzyka opisanych wyżej powikłań 50–60% chorych ma zachowaną 5 lat po transplantacji funkcję przeszczepu

i chorzy ci nie wymagają podawania egzogennej insuliny. W związku z ryzykiem powikłań transplantacja trzustki jest jednak stosowana jedynie u wybranej grupy chorych z cukrzycą typu 1 i sporadycznie u chorych z cukrzycą typu 2. W Polsce proponuje się ją głównie pacjentom z cukrzycą typu 1 i schyłkową niewydolnością nerek, wymagających leczenia nerko zastępczego. W tym przypadku przeszczepia się nerkę i trzustkę jednocześnie. Trzustka może być również przeszczepiona jakiś czas po przeszczepieniu nerki. Drugą grupę pacjentów kierowanych do przeszczepienia trzustki stanowią chorzy z prawidłową czynnością nerek, których codzienne życie jest drastycznie upośledzone na skutek niestabilnej cukrzycy, pomimo zastosowania optymalnej terapii insulinowej.

Przeszczepienie wysp trzustkowych stanowi minimalnie inwazyjną alternatywę dla przeszczepienia całej trzustki i jest bezpieczną, nieobciążającą chorego metodą leczenia chirurgicznego. Zabieg taki jest dużo łatwiejszy i obciążony mniejszą liczbą powikłań, jednak daje mniejszą szansę na uzyskanie insulino niezależności. Wydaje się, że obie metody — przeszczepienie trzustki i przeszczepienie izolowanych wysp trzustkowych — należy traktować jako metody komplementarne. W przypadku niepowodzenia przeszczepienia trzustki można choremu proponować następowe przeszczepienie wysp, a choremu z niewydolnością przeszczepionych wysp — przeszczepienie trzustki.

EFEKTY METABOLICZNE PRZESZCZEPIENIA WYSP TRZUSTKOWYCH I WPŁYW NA PÓŹNE POWIKŁANIA CUKRZYCY

Przeszczepienie wysp trzustkowych do wątroby drogą żyły wrotnej jest metodą bezpieczną, ale wyniki metaboliczne są obecnie gorsze niż w przypadku przeszczepienia całej trzustki. Wyniki transplantacji zależą od ilości i jakości przeszczepionych wysp oraz od zastosowanego leczenia immunosupresyjnego, a także terapii zmniejszającej wykrzepianie wewnątrznaczyniowe czy nieswoiste zapalenie. Ostateczny wynik przeszczepienia można ocenić dopiero po kilku tygodniach od zabiegu, bo wyspy trzustkowe potrzebują czasu na odbudowanie unaczynienia. Dopiero wtedy są w stanie prawidłowo produkować insulinę, glukagon i pozostałe peptydy w odpowiedzi na bodziec pokarmowy i stężenie glikemii we krwi. Obecnie, gdy stosowane są silniejsze leki immunosupresyjne niż zaproponowane przez ośrodek

▶▶Przeszczepienie wysp trzustkowych stanowi minimalnie inwazyjną alternatywę dla przeszczepienia całej trzustki i jest bezpieczną, nieobciążającą chorego metodą leczenia chirurgicznego◀◀

▶▶Powikłania we wczesnym okresie po przeszczepieniu wysp trzustkowych zdarzają się rzadko i nie przekraczają 10% wszystkich przypadków◀◀

▶▶Przeszczepienie wysp trzustkowych do wątroby drogą żyły wrotnej jest metodą bezpieczną, ale wyniki metaboliczne są obecnie gorsze niż w przypadku przeszczepienia całej trzustki◀◀

Tabela 2. Możliwe powikłania związane z przeszczepieniem wysp trzustkowych

1.	Ryzyko zakażenia komórek wysp trzustkowych Ponieważ komórki wysp trzustkowych zostają poddane złożonemu procesowi obróbki, istnieje ryzyko, że dojdzie do ich nadkażenia bakteriami. Izolowanie wysp trzustkowych odbywa się zgodnie z restrykcyjnymi procedurami, dlatego ryzyko zakażenia jest znikome.
2.	Uczulenie na ludzkie antygeny leukocytarne W takim przypadku dostępność narządów odpowiednich do przeszczepienia na przykład nerki będzie bardziej ograniczona.
3.	Krwawienie Bardzo rzadko (tylko w 1% przypadków) konieczne jest przeprowadzenie zabiegu operacyjnego w celu zatrzymania krwawienia.
4.	Zakrzepica żyły wrotnej (3%) Powikłaniem zabiegu może być powstanie zakrzepu w żyłę wrotną, który częściowo lub całkowicie zamknie przepływ w głównej żyłę doprowadzającej krew do wątroby. Może to prowadzić do przejściowych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wzrost poziomu aminotransferaz) lub poważnych powikłań pod postacią niewydolności wątroby skutkującej koniecznością jej przeszczepienia lub zgonem. Ryzyko powstania zakrzepu jest proporcjonalne do ilości podanych wysp trzustkowych. Dlatego też do przeszczepienia zostaje wykorzystana bardzo mała objętość, tj. około 10 ml, i podana łącznie z heparyną. Przez kolejnych 7 dni prowadzona jest profilaktyka z wykorzystaniem heparyn drobnocząsteczkowych.
5.	Uszkodzenie narządów jamy brzusznej Może ono obejmować nakłucie pęcherzyka żółciowego, jelita grubego, tętnicy wątrobowej lub innych struktur w trakcie procedury podawania wysp trzustkowych. Zaopatrzenie powikłań związanych z umieszczeniem cewnika w żyłę wrotną może wymagać zabiegu operacyjnego, lecz ryzyko takich powikłań jest małe (< 5%).
6.	Niepowodzenie w uzyskaniu dostępu do żyły wrotnej Może się zdarzyć, że radiolog z różnych powodów (np. przebytej zakrzepicy) nie będzie w stanie nakłuć układu wrotnego. W takiej sytuacji możliwe jest przeszczepienie wysp trzustkowych w trakcie zabiegu operacyjnego.
7.	Niskie ciśnienie tętnicze Hipotensja, która nie jest związana z krwawieniem, ale wynika z przeszczepienia wysp trzustkowych, jest rzadkim powikłaniem.
8.	Hipoglikemia Po przeszczepieniu wysp trzustkowych może dojść do ciężkiej hipoglikemii w związku z uwalnianiem insuliny z części rozpadających się wysp.
9.	Niepowodzenie w osiągnięciu niezależności od insuliny Nawet jeżeli przeszczepienie wysp trzustkowych zakończy się powodzeniem, chory może nadal wymagać przyjmowania insuliny. W takiej sytuacji możliwe jest kolejne przeszczepienie wysp trzustkowych albo przeszczepienie trzustki lub wskazane będzie przyjmowanie insuliny w zmodyfikowanej dawce.
10.	Nieokreślony czas funkcjonowania przeszczepionych wysp trzustkowych Nawet jeżeli wyjściowa funkcja przeszczepionych wysp trzustkowych jest dobra, to nie wiadomo, jak długo będzie ona zachowana.
11.	Nasilenie retinopatii W trakcie pierwszego roku po przeszczepieniu wysp trzustkowych może dojść do nasilenia zmian o charakterze retinopatii. Po upływie roku zwykle dochodzi do stabilizacji zmian.

w Edmonton 13 lat temu, wyniki transplantacji wysepek trzustki są dużo lepsze niż te opublikowane w 2005 roku. Już nie 8%, lecz 50–60% chorych nie wymaga podawania insuliny 5 lat po zabiegu.

Należy podkreślić, że uzyskanie insulinoniezależności nie jest celem głównym przeszczepienia wysp trzustkowych. Główny cel to doprowadzenie do stabilnego przebiegu choroby z hemoglobiną glikowaną (HbA_{1c}) poniżej 7%, przy obecnym stężeniu C-peptydu na czczo powyżej 0,3 ng/ml, co skutecznie eliminuje zagrożające życiu stany hipoglikemii. Znajduje to odzwierciedlenie w klasyfikacji Igls służącej do oceny funkcji przeszczepionych wysp trzustkowych, będącej wynikiem konsensusu ekspertów ustanowionego w styczniu 2017 roku podczas

1st IPITA/EPITA Opinion Leaders Workshop w Igls w Austrii (tab. 3).

Obecnie decydującym czynnikiem warunkującym skuteczność terapii chorych na cukrzycę jest ocena stężenia HbA_{1c} poniżej 6,5%. Przywrócenie sekrecji endogennej insuliny po przeszczepieniu wysp trzustkowych ma korzystny wpływ na zaburzenia lipidowe, a zachowane wydzielanie C-peptydu, nawet przy braku pełnej insulinoniezależności, zdecydowanie hamuje rozwój wtórnych powikłań cukrzycy: ogranicza częstość występowania zagrożających życiu hipoglikemii, hamuje rozwój nefropatii, retinopatii i neuropatii cukrzycowej [18]. Nawet w przypadku jedynie resztkowej funkcji wydzielniczej przeszczepu chorzy nie mają ciężkich objawowych hipoglikemii [19].

Tabela 3. Klasyfikacja Igls do oceny funkcji przeszczepionych wysp trzustkowych

Funkcja wysp	Hemoglobina glikowana (HbA _{1c}) (%)	Epizody ciężkiej hipoglikemii	Zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/d.]	C-peptyd	Sukces
Optymalna	≤ 6,5	Nie występują	Nie	Powyżej wartości wyjściowej	Tak
Dobra	< 7,0	Nie występują	< 50% wartości wyjściowej***	Powyżej wartości wyjściowej	Tak
Marginalna	≥ 7,0	Poniżej wyjściowej częstotliwości*	≥ 50% wartości wyjściowej	Powyżej wartości wyjściowej	Nie*****
Niewydolność	Jak wyjściowo	Jak wyjściowo**	Jak wyjściowo	Jak wyjściowo****	Nie

*Jeżeli epizody ciężkiej hipoglikemii były obecne przed przeszczepieniem wysp, to określenie korzyści z przeszczepienia wymaga oceny występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii (< 3 mmol/l; 54 mg/dl), świadomości hipoglikemii oraz zmienności/labilności glikemii

**Jeżeli nie stwierdzano epizodów ciężkiej hipoglikemii przed przeszczepieniem wysp trzustkowych, to ocenia się ponowne wystąpienie wyjściowych wskazań do leczenia

***Także leki hipoglikemizujące inne niż insulina

****Nie jest miarodajnym wykładnikiem u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek i wykrywalnym stężeniem C-peptydu przed przeszczepieniem wysp trzustkowych

*****Klinicznie korzyści mogą nadal przewyższać ryzyko związane z podtrzymywaniem i monitorowaniem resztkowej funkcji przeszczepionych wysp trzustkowych

UTRATA FUNKCJI PRZESZCZEPIONYCH WYSP TRZUSTKOWYCH

U znaczącego odsetka chorych obserwuje się postępujące pogorszenie funkcji przeszczepionych wysp trzustkowych, nawet mimo ich wyjściowo doskonałej funkcji. Postulowane są dwa możliwe mechanizmy prowadzące do zniszczenia komórek β [20]. Pierwszy z nich to autoagresja, która może przebiegać ze wzrostem miana przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) oraz przeciwciał przeciw wyspowych (ICA), z możliwą dominacją mechanizmu cytotoksyczności komórkowej, którego jeszcze nie umiemy ani monitorować, ani zatrzymać, ani mu zapobiegać. Drugi mechanizm to aloagresja, czyli odrzucanie w mechanizmie zarówno komórkowym, jak i humoralnym. Ponieważ występują znaczne trudności techniczne w uzyskaniu materiału do badania histopatologicznego, podstawę diagnostyki przy poszukiwaniu przyczyny pogorszenia funkcji wysp stanowi poszukiwanie autoprzeciwciał oraz przeciwciał anty-HLA, w tym specyficznych dla dawcy (DSA, *Donor Specific Antibodies*). Nawet gdy zostanie potwierdzony potencjalny mechanizm odpowiadający za pogorszenie funkcji wysp, możliwości leczenia są znacząco ograniczone. Dokładne wyjaśnienie patomechanizmów utraty funkcji przeszczepionych wysp wymaga dalszych szczegółowych badań, których konsekwencją będzie prawdopodobnie poprawa wyników.

Warto zwrócić uwagę, że chorzy w trakcie pojedynczego przeszczepienia wysp trzustkowych ostatecznie otrzymują mniej niż połowę ilości wysp zdrowej osoby. Dlatego nawet

jeżeli udaje się uzyskać insulinoniezależność, chorzy ci nadal mają graniczną wydolność komórek β i jedynie niewielką rezerwę metaboliczną. W przypadku zwiększenia ilości przyjmowanych węglowodanów i/lub kalorii, zmniejszenia wysiłku fizycznego czy wzrostu masy ciała może być konieczne ponowne włączenie insuliny. Zmniejszona wrażliwość na insulinę jest kompensowana coraz intensywniejszym jej wydzielaniem przez komórki β . Wydaje się, że podobnie jak w cukrzycy typu 2, w przypadku zwiększenia insulinooporności, kompensacyjna hiperinsulinemia prowadzi do wyczerpania możliwości wydzielniczych przeszczepionych komórek β . Dlatego nawet ponowna redukcja masy ciała nie musi gwarantować powrotu do insulinoniezależności. Według „hipotezy akceleratora” za główny czynnik sprawczy cukrzycy uznaje się insulinooporność, która ma nasilać apoptozę komórek β , powodując uwalnianie antygenów trzustkowych oraz uruchomienie reakcji immunologicznej [21].

MONITOROWANIE FUNKCJI WYSP TRZUSTKOWYCH

Mimo postępu, jaki dokonał się w technice izolacji oraz leczeniu immunosupresyjnym, obserwuje się postępującą utratę funkcji przeszczepionych wysp, o czym wspomniano wyżej, a insulinoniezależność jest ograniczona w czasie, nawet przy dobrej wyjściowej funkcji przeszczepionych komórek β . Z uwagi na brak możliwości diagnostycznych pozwalających na wytypowanie chorych, u których nie będzie możliwe uzyskanie stabilnej satysfakcjonującej funkcji przeszczepionych wysp

Tabela 4. System punktowy do oceny funkcji przeszczepionych wysp trzustkowych *beta-score*

	2 punkty	1 punkt	0 punktów
Stężenie glukozy na czczo [mg/dl] LUB [mmol/l]	< 99 LUB < 5,5	100–124 LUB 5,6–6,9	> 125 LUB > 7,0
Hemoglobina glikowana (HbA _{1c}) (%)	< 6,1	6,2–6,9	> 7,0
Średnia dobową dawkę insuliny [IU/kg/d.]	–	0,01–0,24	> 0,25
Stężenie C-peptydu [ng/ml] w 90. minucie <i>Mixed Meal Tolerance Test</i>	> 0,9	0,3–0,89	< 0,3

trzustkowych, kluczowe jest monitorowanie czynności komórek β . Ocena funkcji wysp trzustkowych jest skomplikowana i odzwierciedla złożoność procesów uczestniczących w regulacji stężenia glukozy we krwi. Właściwe monitorowanie funkcji komórek β powinno obejmować: profil glikemii, ocenę labilności glikemii, świadomości hipoglikemii oraz badania czynnościowe analizujące stężenia glukozy oraz C-peptydu po ekspozycji na wystandaryzowany czynnik stymulujący wyrzut insuliny, jak arginina, glukagon, glukoza, czy mieszany posiłek (ang. *Mixed Meal Tolerance Test*). Systemem punktowym najczęściej stosowanym do oceny funkcji przeszczepionych komórek β jest *beta-score* (tab. 4) [22]. Wyższa sumaryczna punktacja oznacza lepszą funkcję wysp trzustkowych. W celu obliczenia *beta-score* potrzebna jest informacja o wartości C-peptydu w 90. minucie *Mixed Meal Tolerance Test*. Ponieważ prowadzenie takiej oceny, jakkolwiek merytorycznie uzasadnione, jest uciążliwe przede wszystkim dla chorych, poszukuje się sposobów łatwiejszych do zastosowania w codziennej praktyce. Podstawą monitorowania czynności przeszczepu pozostają oznaczenia stężenia C-peptydu, HbA_{1c} oraz stężenia glukozy. Możliwe jest też wykorzystanie współczynników opartych na — oznaczonych na czczo z pojedynczej próbki krwi — stężeniach glukozy, C-peptydu, ewentualnie HbA_{1c}, oraz danych z wywiadu o dziennym zapotrzebowaniu na insulinę. Są to: *Secretory Unit of Islet Transplant Objects* (SUITO) [23], *Transplant Estimated Function* (TEF) [24], *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) 2-B% [25], współczynnik C-peptyd/glukoza (CP/G), współczynnik C-peptyd/glukoza-kreatynina (CP/GCr) [26] oraz *BETA-2 score* [27].

Doświadczenie autorów wskazuje, że szczególnie użyteczne i wartościowe w monitorowaniu funkcji wysp trzustkowych są *BETA-2 score* oraz SUITO [28]. Wydaje się, że mogą one w przyszłości zastąpić bardziej skomplikowane testy czynnościowe, podobnie jak obliczanie szacunkowego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) ograniczyło w znacznym stopniu wykonywanie dobowej zbiórki moczu w celu określenia klirensu kreatyniny.

PODSUMOWANIE

Obecnie zarówno przeszczepienie trzustki, jak i przeszczepienie wysp trzustkowych pozostają jedynymi metodami pozwalającymi przywrócić fizjologiczne wydzielanie endogennej insuliny. Przeszczepienie wysp trzustkowych stanowi minimalnie inwazyjną alternatywę dla przeszczepienia całej trzustki i jest bezpieczną, nieobciążającą chorego metodą leczenia. Zwłaszcza w przypadku chorych po przeszczepieniu nerki, już i tak otrzymujących leczenie immunosupresyjne zapobiegające odrzuceniu nerki przeszczepionej, wydaje się optymalną formą postępowania.

Mimo postępu, jaki dokonał się w technice izolacji oraz leczeniu immunosupresyjnym, obserwuje się postępującą utratę funkcji przeszczepionych wysp, a insulinoniezależność jest w większości przypadków ograniczona w czasie, nawet przy dobrej wyjściowej funkcji przeszczepionych komórek β . Dlatego uzyskanie insulinoniezależności nie jest celem głównym przeszczepienia wysp trzustkowych. Główny cel to doprowadzenie do stabilnego przebiegu choroby, zminimalizowanie ryzyka wtórnych powikłań i wyeliminowanie zagrażających życiu epizodów ciężkiej hipoglikemii.

STRESZCZENIE

Chorzy z cukrzycą typu 1 o chwiejnym przebiegu, którzy doświadczają zagrażających życiu epizodów ciężkiej hipoglikemii mimo zoptymalizowanego leczenia zachowawczego, mogą odnieść korzyść z przeszczepienia komórek β . Przeszczepienie wysp trzustkowych eliminuje epizody hipoglikemii/nieświadomość hipoglikemii, ułatwia normalizację wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) oraz spowalnia progresję powikłań mikronaczyniowych

u chorych z chwiejną cukrzycą. W artykule omówiono pierwsze próby przeszczepienia komórek β , aktualne wskazania i przeciwwskazania, spodziewane korzyści oraz możliwe powikłania przeszczepienia wysp trzustkowych — łącznie z dostępnymi metodami umożliwiającymi monitorowanie czynności przeszczepionych komórek β .

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 1, 24–32

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1 o chwiejnym przebiegu, hipoglikemia, przeszczepienie wysp trzustkowych

Piśmiennictwo

1. Williams P.W. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *Br. Med. J.* 1894; 2: 1303–1304.
2. Witkowski P., Misawa R., Millis M.J. Pancreas and islet transplantation. W: Matthews J.B. (red.), *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 7th Edition. Elsevier, Philadelphia, PA 2010.
3. Moskalewski S. Isolation and culture of the islet of the Guinea pig. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1965; 44: 342–353.
4. Lacy P.E., Kostianovsky M. Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas. *Diabetes* 1967; 16: 35–39.
5. Ballinger W.F., Lacy P.E. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery* 1972; 72: 175–186.
6. Scharp D.W., Murphy J.J., Newton W.T. i wsp. Transplantation of islets of Langerhans in diabetic rhesus monkeys. *Surgery* 1975; 77: 100–105.
7. Najarian J.S., Sutherland D.E., Matas A.J. i wsp. Human islet transplantation: a preliminary report. *Transplant. Proc.* 1977; 9: 233–236.
8. Scharp D.W., Lacy P.E., Santiago J.V. i wsp. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. *Diabetes* 1990; 39: 515–518.
9. Shapiro A.M., Lakey J.R., Ryan E.A. i wsp. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 230–238.
10. Ryan E.A., Paty B.W., Senior P.A. i wsp. Five-year follow up after clinical islet transplantation. *Diabetes* 2005; 54: 2060–2069.
11. Witkowski P., Bader-Zakai S., Rana A. i wsp. Pancreatic islet transplantation, what has been achieved since Edmonton breakthrough. *Ann. Transplant.* 2006; 11: 5–13; 32–43.
12. Witkowski P., Herold K. Islet transplantation for Type 1 diabetes: Where are we going? *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2007; 3: 2–3.
13. Meier J.J., Hong-McAtee I., Galasso R. i wsp. Intrahepatic transplanted islets in human secrete insulin in a coordinate pulsatile manner directly into the liver. *Diabetes* 2006; 55: 2324–2332.
14. Pepper A.R., Gala-Lopez B., Ziff O., Shapiro A.M. Revascularization of Transplanted Pancreatic Islets and Role of the Transplantation Site. *Clin. Dev. Immunol.* 2013: 352315.
15. Bennet W., Groth C.G., Larsson R., Nilsson B., Korsgren O. Isolated human islets trigger an instant blood mediated inflammatory reaction: implications for intraportal islet transplantation as a treatment for patients with type 1 diabetes. *Ups. J. Med. Sci.* 2000; 105: 125–133.
16. Cryer P.E. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592–3601.
17. Pedersen-Bjergaard U., Pramming S., Heller S.R. i wsp. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 479–486.
18. Shapiro A.M.J. Islet transplant and impact on secondary diabetic complications: does C-peptide protect the kidney? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2214–2216.
19. Shapiro A.M., Ricordi C., Hering B.J. i wsp. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1318–1330.
20. Tatum J.A., Meneveau M.O., Brayman K.L. Single-donor islet transplantation in type 1 diabetes: patient selection and special considerations. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2017; 10: 73–78.
21. Furlanos S., Harrison L.C., Colman P.G. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008; 15: 321–325.
22. Ryan E.A., Paty B.W., Senior P.A., Lakey J.R., Bigam D., Shapiro A.M. Beta-score: an assessment of beta-cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 2005; 28: 343–347.
23. Takita M., Matusmoto S. SUIITO index for evaluation of clinical islet transplantation. *Cell Transplant.* 2012; 21: 1341–1347.
24. Caumo A., Maffi P., Nano R. i wsp. Transplant estimated function: a simple index to evaluate beta-cell secretion after islet transplantation. *Diabetes Care.* 2008; 31:301–305.
25. Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1487–1495.
26. Faradji R.N., Monroy K., Messinger S. i wsp. Simple measures to monitor beta-cell mass and assess islet graft dysfunction. *Am. J. Transplant.* 2007; 7: 303–308.
27. Forbes S., Oram R.A., Smith A. i wsp. Validation of the BETA-2 Score: An Improved Tool to Estimate Beta Cell Function After Clinical Islet Transplantation Using a Single Fasting Blood Sample. *Am. J. Transplant.* 2016; 16: 2704–2713.
28. Gołbiewska J.E., Solomina J., Thomas C. i wsp. Comparative evaluation of simple indices using a single fasting blood sample to estimate beta cell function after islet transplantation. *Am. J. Transplant.* 2017. doi: 10.1111/ajt.14620.