

Caratteristiche, prevalenza e fattori di rischio del diabete mellito post-trapianto renale

L. Di Maria, L. Moscarelli, M. Zanazzi, A. Rosati, E. Bertoni, M. Salvadori

U.O. Nefrologia Dialisi e Trapianto – Azienda Ospedaliera Careggi, Firenze

Il diabete mellito (DM) successivo a trapianto renale è una delle principali cause di morbidità, rappresentando un importante fattore di rischio per patologie infettive e cardiovascolari. I fattori coinvolti nella patogenesi di questa condizione non sono ancora definitivamente chiariti. Il ruolo della terapia steroidea è sicuramente rilevante, sia direttamente, provocando insulino-resistenza, sia indirettamente, inducendo incremento ponderale.

Dopo l'introduzione nella terapia di mantenimento della ciclosporina (CsA) nel 1983 e la conseguente riduzione del dosaggio di steroide somministrato, si è osservata una ridotta incidenza di questa malattia nella popolazione di pazienti sottoposti a trapianto di rene, che tuttavia si mantiene ancora oggi intorno al 20% dell'intera popolazione (1). D'altra parte è noto che il DM si può sviluppare anche nei pazienti trattati con CsA in monoterapia (2); inoltre, uno studio italiano multicentrico sulla CsA in mono versus duplice o triplice terapia, non ha evidenziato differenze statisticamente significative nell'insorgenza di DM nei tre gruppi di pazienti studiati (Tab. I) (3). L'effetto diabetogeno della CsA è dovuto ad una diretta inibizione della incre-

zione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche (4); tale farmaco può svolgere il suo effetto diabetogeno anche indirettamente, riducendo competitivamente la clearance steroidea da parte dell'enzima epatico citocromo P-450 (5).

Il tacrolimus, per il suo effetto tossico diretto sulle insule pancreatiche, sembra essere più diabetogeno della CsA, con un'incidenza dose-dipen-

dente superiore al 20% dei pazienti trattati con questo farmaco immunosoppressore (6). Tale dato è stato confermato anche da uno studio multicentrico europeo sull'impiego di tale farmaco nel trapianto di rene: alterazioni del metabolismo glicidico erano significativamente più manifeste nel gruppo di pazienti trattati con tacrolimus rispetto a quello dei pazienti trattati con CsA (Tab. II) (7).

TABELLA I - PRINCIPALI EVENTI METABOLICI AVVERSI NELLE 3 CATEGORIE DI PAZIENTI

	Mono	Duplice	Triplice	p
N° pz.	115	117	122	
Ipercolesterolemia	86	102	104	0.0028
Diabete Mellito	9	9	12	0.575
Incremento ponderale/obesità	14	19	13	0.713

TABELLA II

	Tacrolimus	Sandimmun	p
Iperglicemia (%)	16.2	6.9	0.01
Diabete Mellito (%)	11.6	2.1	0.001
Insulino dipendenza a 12 mesi (%)	5.5	2.2	0.189

TABELLA III

	Pz con diabete mellito (n°25)	Pz gruppo di controllo (121)
Glicemia pretrapianto	97.2 ± 2.7	91.7 ± 2.1
Età anagrafica (anni)	49.12 ± 9.06	43.08 ± 11.69 *
Età dialitica (mesi)	27.0 ± 26.46	30.99 ± 30.79
Body-mass index	24.48 ± 3.55	23.11 ± 3.60
Boli steroide (n° pz.)	12 (48%)	59 (48.8%)
Boli steroide dose totale (mg)	1708 ± 1233.2	2025.8 ± 955.2

* p<0.05

TABELLA IV

N° pz con diabete mellito	25 (17.12%)
Maschi / Femmine	2.12 / 1
Creatininemia all'esordio D.M.	1.4 (0.8 - 2.5)
Insorgenza D.M. (mesi dal Tx)	4.8 ± 10.23 (0.5-42)
Nefropatia di base:	
ADPKD	7 (28%)
G.N. cronica	6 (24%)
Interstiziale	4 (16%)
Vascolare	4 (16%)
Di origine sconosciuta	4 (16%)

Abbiamo quindi condotto questo studio con scopi diversi, in particolare per determinare la prevalenza della malattia nella nostra popolazione, individuarne i possibili fattori di rischio, valutare se la terapia steroidea supplementare, effettuata per il trattamento del rigetto acuto del trapianto, possa essere considerata un fattore di rischio per l'insorgenza di diabete mellito, analizzare l'evoluzione nel tempo della malattia diabetica stessa.

Pazienti e metodi

Abbiamo studiato consecutivamente 146 pazienti sottoposti a trapianto renale nel nostro Centro fra il 1991 ed il Luglio del 1997, escludendo i pazienti affetti da DM prima del trapianto stesso.

La diagnosi di DM è stata effettuata se la glicemia a digiuno su sangue venoso era ripetutamente uguale o superiore a

120 mg/dL, in accordo con quanto raccomandato dalla Società Italiana di Diabetologia (8).

Di questi pazienti abbiamo quindi analizzato le seguenti caratteristiche: età, sesso, body-mass index, età dialitica, creatinina sierica al momento della diagnosi, malattia responsabile dell'insufficienza renale cronica terminale, terapia immunosoppressiva, eventuali episodi di rigetto acuto e dose aggiuntiva di steroide somministrata per il trattamento di tali episodi. I dati sono stati confrontati retrospettivamente con quelli dei pazienti sottoposti a trapianto renale non affetti da malattia diabetica (gruppo di controllo).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia immunosoppressiva di induzione con ciclosporina e steroide *e.v.*, cui è seguita dalla 4° giornata terapia duplice (ciclosporina e steroide) o triplice (ciclosporina, steroide ed azatioprina); dal Gennaio 1997 l'azatioprina è stata sostituita da micofe-

nolato mofetile.

Gli episodi di rigetto acuto sono stati trattati con cicli di steroide ad intermittenza (3 boli a giorni alterni di metilprednisone 500 mg *per os*).

L'analisi statistica è stata condotta con t-test di Student per campioni indipendenti; il valore di P<0.05 è stato considerato significativo.

Risultati

Il DM è stato diagnosticato in 25 pazienti (17 maschi e 8 femmine) dei 146 sottoposti a trapianto renale (prevalenza 17.12%). Di questi, 15 pazienti (60%) hanno necessitato di terapia insulinica.

La glicemia pre-trapianto è risultata sovrapponibile nei pazienti diabetici ed in quelli di controllo (92.7±2.7 *versus* 91.7±2.1 mg/dL rispettivamente). I pazienti affetti da DM sono significativamente più anziani (49.12±9.06 *versus* 43.08±11.69; P<0.05), mentre fra i due gruppi non vi sono differenze di età dialitica (27.0±26.46 mesi nei pazienti che hanno sviluppato DM, 30.99±30.79 mesi nei pazienti del gruppo di controllo) e di body-mass index (che risulta normale sia nei pazienti diabetici che nei controlli). La percentuale di pazienti sottoposti a terapia steroidea supplementare è sovrapponibile nei due gruppi (48.76% e 48.0%), così come non vi sono differenze significative nella dose media di steroide somministrata (1708±1233.2 *versus* 2025.8±955.2 mg di metilprednisolone) (Tab. III). Nel gruppo di pazienti diabetici il rapporto maschi/femmine è 2.12:1. La malattia diabetica si manifesta 4.8±10.23 mesi (mediana 1 mese; range 0.5-42 mesi) dopo il trapianto. La creatinina plasmatica all'esordio del DM è in media 1.4 mg/dL (range 0.8-2.5 mg/dL). Non si sono osservate differenze fra le patologie che hanno portato questi pazienti all'insufficienza renale cronica terminale, pur essendo l'ADPKD la malattia più frequente (7 pazienti affetti, pari al 28% di questo gruppo)

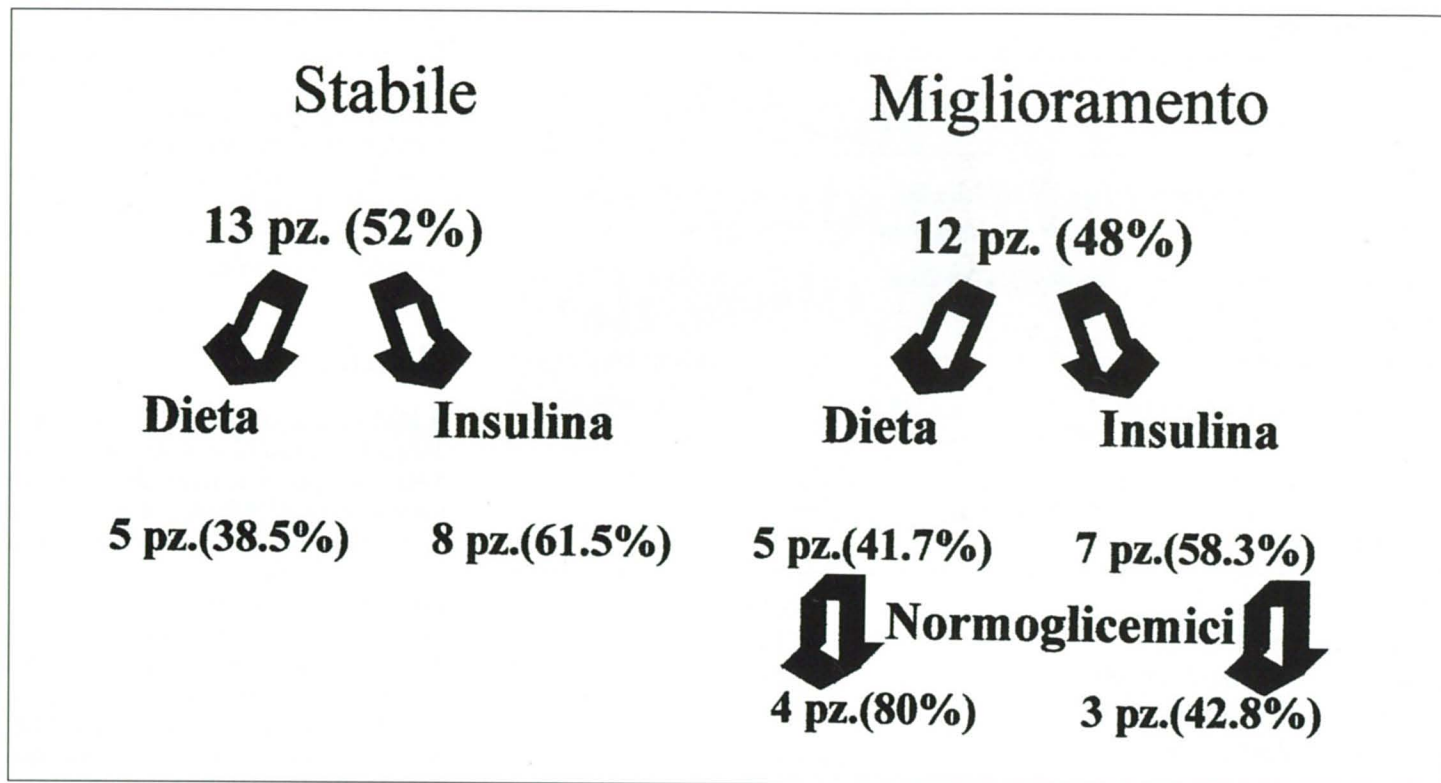


Fig. 1- Evoluzione malattia diabetica.

(Tab. IV).

Per quanto riguarda l'evoluzione del DM, la malattia si è mantenuta stabile o ha necessitato di successivi correttivi terapeutici in 13 pazienti (52%), dei quali 5 in terapia dietetica (38.5%) e 8 in terapia insulinica (61.5%).

In 12 pazienti (48%), dei quali 5 in dieto-terapia e 7 in insulino-terapia, si è osservato un miglioramento dei valori glicemici con la riduzione della terapia steroidea. In 7 pazienti (28% dell'intero gruppo di pazienti affetti da DM), dei quali precedentemente 3 in trattamento insulinico e 4 in trattamento dietetico, si è osservata una remissione completa della malattia, con valori glicemici normali senza alcuna terapia dopo un tempo medio di 4.8 mesi (Fig. 1).

Discussione

La prevalenza di DM nella popolazione da noi studiata è sostanzialmente simile a quella riportata in let-

teratura; alla malattia infatti viene in genere attribuita una prevalenza di circa il 20% dei pazienti sottoposti a trapianto renale.

Dei fattori di rischio da noi analizzati, l'unico che ha raggiunto la significatività statistica è risultato essere l'età più avanzata al momento del trapianto renale, come è del resto stato osservato in numerosi studi (9-12). Non abbiamo al contrario osservato differenze nei confronti di altri fattori di rischio. Il body-mass index, utilizzato per valutare l'eccesso di peso, è risultato simile e nel range di normalità in entrambi i gruppi; non abbiamo osservato differenze significative neanche nei confronti dell'età dialitica, la cui importanza come fattore di rischio è tuttora controversa (12,13).

A differenza di quanto descritto da altri autori (12), l'insorgenza di DM non sembra essere in relazione con la terapia corticosteroidica aggiuntiva intermittente effettuata per il trattamento del rigetto acuto: fra i due gruppi di pazienti non abbiamo infatti osservato differenze statisticamente significative né nel numero di rigetti

né nella dose cumulativa di metilprednisolone somministrata per il loro trattamento. Nella patogenesi di questa forma di DM sembra essere quindi più importante la cronica somministrazione di farmaci con sicuro effetto diabetogeno (primi fra tutti steroidi e ciclosporina).

Tale affermazione sembra d'altra parte confermata dall'evoluzione della malattia nei nostri pazienti: infatti circa la metà dei pazienti che hanno manifestato DM nel periodo successivo a trapianto renale ha mostrato un miglioramento dei valori glicemici con la riduzione della terapia immunosoppressiva; un terzo circa dell'intero gruppo, dopo un periodo medio di 4,8 mesi, è risultato inoltre normoglicemico in assenza di alcuna terapia, sia dietetica che farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Roth D, Milgrom M, Esquenazi V, et al. Posttransplant Hyperglycemia. *Transplantation* 1989; 47: 278.
2. Tarantino A, Aroldi A, Stucchi L, et al. A randomized prospective trial comparing cyclosporine monotherapy with triple-drug therapy in renal transplantation. *Transplantation* 1991; 52: 53.
3. Ponticelli C, Tarantino A, Segoloni GP, et al. A randomized study comparing three cyclosporine-based regimens in cadaveric renal transplantation. *JASN* 1997; 8 (4): 638.
4. Gillison SL, Bartlett ST, Curry DL. Inhibition by cyclosporine of insulin secretion: a β cell specific alteration of islet tissue function. *Transplantation* 1991; 52: 890.
5. Ost L. Effects of cyclosporine on prednisolone metabolism. *Lancet* 1984; 1: 451.
6. Pirsh JD, Miller J, Deirhoi RH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation: FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997; 63: 977.
7. European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. Multicenter Randomized Trial Comparing Tacrolimus (FK506) and Cyclosporine in the Prevention of Renal Allograft Rejection. *Transplantation* 1997; 64: 436.
8. Società Italiana di Diabetologia; Commissione per la classificazione del diabete e la standardizzazione delle metodiche diagnostiche. *Giornale Italiano di Diabetologia* 1983; 3: 87.
9. Friedman AE, Shyh T, Beyer MM, et al. Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* 1985; 5: 196.
10. Irish AB, Simons LA, Savdie E, et al. Metabolic changes in renal transplant patients managed with and without cyclosporine. *Clin Transplant* 1992; 6: 403.
11. Brinker KR, Dickerman RM, Gonwa TA. A randomized trial comparing double-drug and triple-drug therapy in primary cadaveric renal transplants. *Transplantation* 1990; 50: 43.
12. Vesco L, Busson M, Bedrosian J, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1475.
13. Miles AM, Sunrami N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 380.

