

9 Il controllo metabolico dopo trapianto renale

Fino a circa 20 anni or sono, il trapianto di rene era considerato una opzione terapeutica sconsigliabile nei pazienti diabetici con IRC in quanto gravata da elevata mortalità. Tuttavia, dati più recenti indicano una inversione di tendenza (209, 210). Nonostante il maggior rischio chirurgico (211), infatti, il paziente diabetico con trapianto renale ben funzionante ha una sopravvivenza superiore a qualsiasi altra forma di terapia sostitutiva (212), a eccezione del trapianto combinato rene-pancreas (213). Anche la sopravvivenza del rene trapiantato è sovrapponibile a quella dei non diabetici: soltanto i pazienti sottoposti a trapianto renale per IRC secondaria a nefropatia da IgA presentano una maggiore sopravvivenza d'organo.

Un inadeguato controllo glicemico è il maggiore responsabile della recidiva della nefropatia diabetica nel rene trapiantato. Un tipo di glomerulosclerosi molto simile a quella diabetica può verificarsi nel rene trapiantato in pazienti diabetici o che diventano tali dopo il trapianto, per effetto della terapia steroidea (214). Nei due anni post-trapianto, si osserva un ispessimento delle membrane basali glomerulari con espansione del mesangio cui si associa successivamente ialinizzazione delle arteriole afferenti ed efferenti, una lesione patognomonica della nefropatia diabetica (215-217). Le lesioni nodulari della glomerulosclerosi diabetica si presentano più raramente nel rene trapiantato (215). La migliore prognosi del trapianto combinato rene-pancreas rispetto al solo trapianto di rene è legata, infatti, proprio allo stato

di euglicemia associato a questa procedura terapeutica. Il raggiungimento di questo obiettivo può offrire risultati simili a quelli ottenibili con il trapianto combinato rene-pancreas (218, 219).

La recidiva della nefropatia si manifesta inizialmente con la comparsa di proteinuria. La riduzione della funzione renale in genere è molto lenta, cosicché la perdita del rene per recidiva si verifica in meno del 5% dei casi (217). La prognosi sostanzialmente favorevole del trapianto renale nel diabetico può essere anche legata al fatto che, subito dopo il trapianto, i metaboliti terminali della glicosilazione delle proteine o AGE si riducono significativamente. Questi composti, presenti in grande quantità in pazienti diabetici con IRC avanzata, sono ritenuti tra i maggiori responsabili della progressione della vasculopatia diabetica. Alcuni studi hanno dimostrato che la semplice riduzione degli AGE può ritardare la comparsa di vasculopatie nel diabetico, indipendentemente dalla glicemia (220-224).

Il controllo della glicemia, tuttavia, consente anche un miglior controllo delle patologie cardiovascolari, con un netto miglioramento della sopravvivenza stessa del paziente. La maggiore prevalenza di patologie cardiovascolari nei pazienti diabetici ne giustifica la minore sopravvivenza post-trapianto rispetto ai non diabetici (45 contro 75% a 5 anni) (225-227). Poiché il 20-30% dei pazienti diabetici candidati al trapianto presentano coronaropatia (sintomatica o asintomatica), è opportuno che in tutti i pazienti diabetici venga valutato il rischio coronarico prima del trapianto (211, 228-231).

Nella **tabella 24** sono riassunte le maggiori cause di morte in relazione all'età nei pazienti trapiantati. Si noti come i decessi per cause cardiovascolari si riscontrano

Tabella 24 ■ Cause di morte in percentuale, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, relazionate all'età

Patologia	0–19 anni	20–44 anni	45–64 anni
Cardiovascolari	18%	33%	37%
Infezioni	25%	17%	19%
Tumori	16%	8%	11%
Altro	41%	24%	18%

particolarmente nella fascia di età che va da 45 a 64 anni (232).

Un altro motivo di ridotta sopravvivenza nei trapiantati diabetici, è lo sviluppo di infezioni. Nella fase precoce del trapianto, le infezioni sono la principale causa di mortalità anche nei soggetti non diabetici a causa di una maggiore immunodeficienza e del rischio di vescica neurogena (233).

Nei pazienti diabetici sottoposti a trapianto renale, l'impiego dei farmaci immunosoppressori può interferire significativamente anche con il metabolismo glucidico e/o lipidico. È necessario ottenere una soddisfacente immunosoppressione senza peggiorare il quadro metabolico. I corticosteroidi (soprattutto dosi orali di prednisone), l'azatioprina, il micofenolato mofetil, la ciclosporina, il tacrolimus e la rapamicina, sono attualmente i farmaci maggiormente utilizzati.

I corticosteroidi vengono in genere impiegati al dosaggio iniziale di 0.5 mg/Kg/die e dopo 1 mese dal trapianto 10 mg/die oppure 0.1 mg/kg/die per almeno 6 mesi. Essi interferiscono col metabolismo glucidico e lipidico, inducendo resistenza periferica all'insulina, iperinsulinemia e aumento della sintesi epatica di VLDL. Tale interferenza è più evidente nei pazienti diabetici, che in genere necessitano di dosaggi maggiori di insulina e farmaci ipolipemizzanti. La sospensione dello steroide, quando possibile, comporta il miglioramento del metabolismo glucidico e lipidico con riduzione del fabbi-

sogno di insulina esogena e della colesterolemia, sia totale sia HDL (234) e una riduzione dei valori pressori. Va tuttavia sottolineato che una sospensione troppo precoce degli steroidi dopo trapianto renale non è opportuna, dal momento che comporta aumentata incidenza di rigetto acuto con riduzione della sopravvivenza del rene (234–237).

L'azatioprina (1.5 mg/Kg/die fino a 2.5 mg/Kg/die) non ha effetti evidenti sul metabolismo glucidico e lipidico, ma è epatotossica e fortemente mielotossica, soprattutto se associata all'allopurinolo (in tal caso la dose dell'azatioprina va ridotta a 1/3 del normale). L'associazione con i cortisonici ne riduce gli effetti mielotossici.

Il micofenolato è un farmaco generalmente impiegato al posto dell'azatioprina, in quanto meno epatotossico e, probabilmente, più efficace (l'incidenza di rigetto si riduceva dal 36 al 20% in uno studio controllato) (238). La ciclosporina (Cya) (3–4 mg/Kg/die) ha un'azione più evidente sul metabolismo dei lipidi, poiché determina un aumento dei livelli di trigliceridi e di lipoproteina-a. Seppur raramente, può indurre diabete insulino-dipendente in pazienti non diabetici. La ciclosporina interferisce con numerosi farmaci (tabella 25) e in particolare non va associata con le statine (comunemente utilizzate per le alterazioni lipidiche), per la possibilità di causare insufficienza renale.

Il tacrolimus (FK 506) è un macrolide con effetto immunosoppressore simile ma più potente di quello della ciclosporina (239). La tossicità si può paragonare a quella della ciclosporina, ma l'effetto sul metabolismo lipidi-

Tabella 25 ■ Farmaci che interferiscono con la ciclosporina

Farmaci che aumentano i livelli di Cya	Farmaci che diminuiscono i livelli di Cya	Farmaci che aumentano la tossicità della Cya
Calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem, nicardipina, amlodipina)	Anticonvulsivanti (barbiturici, fenitoina, carbamazepina)	Antinfiammatori non steroidei
Antimicotici (ketonazolo e fluconazolo)	Antitubercolari (isoniazide, rifampicina)	Aminoglicosidi
Antibiotici (eritromicina, claritromicina)		Amfotericina B
		Lovastatina



co è meno evidente (234, 240). Il tacrolimus può però indurre diabete mellito insulino-dipendente in pazienti non diabetici più frequentemente rispetto alla ciclosporina. Il suo assorbimento non dipende dai sali biliari, essendo più idrosolubile della ciclosporina.

Per quanto riguarda la rapamicina, i maggiori effetti collaterali sono la dislipidemia (ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia) e la trombocitopenia. È stato osservato che, l'associazione rapamicina ciclosporina, nella maggior parte dei pazienti, permette di sospendere l'uso di cortisone, riducendo l'incidenza di rigetto acuto (239). Con gli opportuni accorgimenti atti a correggere la dislipidemia, può essere utilizzata nei pazienti diabetici intolleranti ai cortisonici. Tuttavia alcuni trial, effettuati su modelli animali, evidenziano un sinergismo nefrotossico con la ciclosporina (241).

Conclusione

Da quanto detto risulta che il trapianto di rene nell'IRC terminale è la migliore opzione terapeutica anche nei pazienti diabetici, consentendo una migliore qualità di vita e un maggior grado di riabilitazione rispetto alla dialisi (211, 225). Tale procedura è superata soltanto dal trapianto combinato pancreas-rene, che permette la normalizzazione stabile del metabolismo glucidico e lipidico senza trattamenti ipoglicemizzanti intensivi e con minor impiego di farmaci eulipemizzanti. Anche l'uso di farmaci immunosoppressori in assenza di diabete può essere programmato in maniera più razionale.

Il doppio trapianto, inoltre, previene la recidiva della nefropatia diabetica che invece è frequente nel trapianto di rene isolato.

