

Przeszczepianie izolowanych wysp trzustkowych: nowa metoda leczenia cukrzycy i jej powikłań

Pancreatic islet transplantation a new therapeutic option in diabetes mellitus

Anna Popow¹, Marek Durlik^{2,3}, Andrzej Rydzewski^{1,3,4}

¹Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

²Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej i Transplantologii, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

³Zakład Chirurgii Doświadczalnej i Transplantacyjnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej, Polska Akademia Nauk, Warszawa

⁴Instytut Kształcenia Medycznego, Zakład Pielęgniarstwa Społecznego, Akademia Świętokrzyska, Kielce

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (4): 202–207

Słowa kluczowe: transplantacja, wysepki trzustkowe, cukrzyca, immunosupresja.

Key words: transplantation, pancreatic islets, diabetes mellitus, immunosuppression.

Adres do korespondencji: lek. Anna Popow, Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Wotoska 137, 02-507 Warszawa, tel. +48 22 508 12 00, faks +48 22 508 12 18, e-mail: nefrologia@cskmswia.pl

Streszczenie

Transplantacja allogenicznych izolowanych wysp trzustkowych staje się alternatywną dla przeszczepiania całej trzustki, nowoczesną metodą leczenia wybranej grupy chorych z cukrzycą typu 1 i zapobiegania powikłaniom narządowym tej choroby. Stwarza szansę utrzymania normoglikemii bez konieczności podawania insuliny egzogennej. Znalazła również zastosowanie u chorych po totalnej pankreatektomii, u których wykonuje się przeszczep autologicznych wysepki trzustkowych, wyselekcjonowanych z resektowanej własnej trzustki. W porównaniu z zabiegiem przeszczepienia całej trzustki, transplantacja wysepki trzustkowych pozwala uniknąć przeprowadzania rozległej operacji na jamie brzusznej, w związku z czym jest uznawana za zabieg bezpieczniejszy i mniej kosztowny. W artykule przedstawiono zasady kwalifikacji biorców do zabiegu, poszczególne etapy całej procedury dotyczące izolacji, oczyszczania, przechowywania i w końcu przeszczepiania wysp Langerhansa, schematy immunosupresji. Omówiono odległe wyniki tej metody leczenia, a także najczęstsze powikłania i problemy kliniczne z nią związane.

Wstęp

Hiperglikemia jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju mikro- i makroangiopatii w przebiegu cukrzycy, w tym retinopatii i nefropatii cukrzycowej, neuropatii obwodowej i autonomicznej oraz choroby wieńcowej. Wystąpienie mikroalbuminurii i tempo narastania białkomoczu, szybkość zmniejszania się filtracji

Abstract

Islet cell transplantation is an attractive alternative therapy to conventional insulin treatment or whole vascularized pancreas transplantation for type 1 diabetic patients. It can restore endogenous insulin secretion, achieve insulin independence, and reduce risk of recurrent hypoglycaemia and of diabetic complications. Islet cell transplantation should also be indicated after total pancreatectomy. This procedure allows open abdominal surgery to be avoided; it can be performed under local anaesthesia and is therefore less invasive and cheaper than whole pancreas transplantation. This article reviews basic informations about the islet recipient approach, methods of islet isolation, purification and transplantation as well as about immunosuppressive treatment and clinical complications connected with the whole procedure.

kłębuszkowej i progresja rozwoju niewydolności nerek są proporcjonalne do wzrostu stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Wiadomo, że poprawa kontroli glikemii prowadzi do opóźnienia momentu pojawienia się nefropatii cukrzycowej. U osób z już rozwiniętym powikłaniem zapewnienie trwałej normoglikemii sprzyja stabilizacji, a niekiedy cofaniu się morfologicznych i czynnościowych zmian, charakterystycznych dla wczesnych

etapów cukrzycowej choroby nerek, a także neuropatii, retinopatii i gastropatii w przebiegu cukrzycy [1].

Co ciekawe, pierwszej izolacji wysepek trzustkowych (u świnki morskiej) dokonał Polak, prof. S. Moskalewski w 1965 r. Na początku lat 70. XX w. rozpoczęto pierwsze doświadczenia z przeszczepianiem wysp trzustkowych na modelu zwierzęcym. W 1989 r. Ricordi opracował pierwszą skuteczną metodę izolacji i przeszczepiania ludzkich wysp trzustkowych [2]. Obecnie wg rekomendacji *American Diabetes Association* (ADA) z 2006 r. przeszczepianie wysepek trzustkowych może być wykonywane w ramach kontrolowanych programów badań klinicznych w wybranej grupie chorych z cukrzycą typu 1 [3]. Większość zabiegów transplantacji wysp trzustkowych wykonuje się u pacjentów z prawidłową funkcją nerek – tzw. *Islet Transplantation Alone* (ITA). Osobną grupę stanowią pacjenci z cukrzycą typu 1, już powikłaną schyłkową niewydolnością nerek własnych, po udanym zabiegu przeszczepienia nerki – tzw. *Islet After Kidney Transplantation* (IAK).

Kwalifikacja chorego na cukrzycę typu 1 do transplantacji izolowanych wysp trzustkowych

Nie każdy chory z cukrzycą typu 1 ma wskazania do zabiegu transplantacji wysepek trzustkowych. Według obecnie przyjętych kryteriów kandydatami do allogenicznego przeszczepienia wysepek trzustkowych są chorzy z cukrzycą typu 1 źle wyrównaną pomimo licznych prób modyfikacji insulinoterapii, powikłaną częstymi epizodami neuroglikopenii, występującymi bez poprzedzających objawów prodromalnych i częstymi epizodami hiperglikemii z towarzyszącą kwasicą ketonową, wymagającymi hospitalizacji. W tej grupie pacjentów niepowodzenia w adekwatnej kontroli metabolicznej cukrzycy pogarszają codzienny komfort życia, uniemożliwiają lub poważnie zakłócają pracę zawodową oraz prowadzą do przyspieszonego rozwoju narządowych powikłań tej choroby.

Obowiązujące obecnie wskazania do przeszczepiania izolowanych allogenicznych wysp trzustkowych ujęto w tab. I [1].

Istnieje jednak wiele bezwzględnych i względnych przeciwwskazań do transplantacji allogenicznych wysepek trzustkowych [1], które kolejno wymieniono w tab. II.

Dane dotyczące masy ciała i BMI biorcy oraz jego wyjściowego dobowego zapotrzebowania na insulinę są bardzo istotne. Uważa się, że dopiero przeszczepienie ok. 8–9 tys. allogenicznych wysepek na kilogram masy ciała biorcy jest w stanie zapewnić mu pełną insulinoniezależność. Podczas procedury izolacji wysepek z trzustki pobranej od tzw. dawcy idealnego rzadko uda-

je się otrzymać (przy zastosowaniu obecnie dostępnych metod) więcej niż 500 tys. wysepek, co pozwalałoby na pojedynczy zabieg transplantacji dla zapewnienia prawidłowej kontroli glikemii. Większość pacjentów wymaga w związku z tym kilku zabiegów alloprzeszczepienia wysepek trzustkowych, wyizolowanych z trzustek pobranych od kilku dawców suboptymalnych. Wówczas podczas procedury izolacji wysepek od takiego dawcy otrzymuje się ich mniej, ok. 300 tys. Z tego powodu wynikają ograniczenia podczas kwalifikacji biorców dotyczące masy ciała i BMI potencjalnego kandydata. Uważa się, że szacunkowa liczba wysepek trzustkowych potrzeba dla zapewnienia normoglikemii jednemu biorcy nie powinna przekraczać 600 tys. [1].

Osobnym problemem pozostaje insulinooporność, która jest również większa u otyłych biorców z cukrzycą typu 1 i z dużym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę.

Wskazaniem do autotransplantacji wysp trzustkowych jest natomiast stan po totalnej pankreatektomii wykonanej u chorego z bólową postacią przewlekłego zapalenia trzustki, niepoddającą się leczeniu farmakologicznemu, powodującą przewlekłe cierpienie i wyniszczenie pacjenta. W tej grupie chorych transplantacja wysepek wyizolowanych z usuniętej trzustki zapobiega rozwinięciu się tzw. cukrzycy typu innego. Przeciwwskazaniem do autotransplantacji jest stwierdzenie nowotworu w śródoperacyjnym badaniu histopatologicznym trzustki lub jej zakażenia.

Izolacja i transplantacja wysepek trzustkowych

Pierwszy etap przeszczepiania wysepek trzustkowych obejmuje ocenę i odpowiednią selekcję dawcy trzustki, które to postępowanie nie odbiega zasadniczo od ogólnie przyjętych zasad kwalifikacji dawcy wielonarządowego, ze stwierdzoną śmiercią pnia mózgu i zach-

Tabela I. Wskazania do transplantacji wysp trzustkowych

Table I. Indications for islet transplantation

- cukrzyca typu 1 trwająca ≥ 5 lat z towarzyszącym minimum jednym poniższym powikłaniem:
 - 1) epizody hipoglikemii bez objawów poprzedzających
 - 2) labilność metaboliczna rozumiana jako 2 i więcej epizody ciężkiej hipoglikemii lub 2 i więcej hospitalizacji z powodu kwasicy ketonowej w ciągu roku
 - 3) postępujące wtórne do cukrzycy zmiany narządowe:
 - postępująca nefropatia pomimo stosowania ACEI
 - neuropatia autonomiczna pod postacią gastroparezy, hipotonii ortostatycznej, neurogennej pęcherza moczowego, ciężkiej, bolesnej neuropatii obwodowej, bez poprawy po standardowym leczeniu
 - postępująca retinopatia
- stan po przeszczepieniu nerki ze stabilną funkcją graftu > 6 mies. i/lub odrzuconym przeszczepie trzustki

waną czynnością układu krążenia. Istnieją również doniesienia o zakończonej powodzeniem transplantacji wysepek trzustkowych pobranych od dawców bez stwierdzenia czynności serca (tzw. *non-heart beating donors*) [4].

W przypadku transplantacji wysp trzustkowych zaobserwowano, że starszy wiek dawcy, wyższy wskaźnik BMI i obecność lokalnego laboratorium zajmującego się preparowaniem wysepek w ośrodku transplantacyjnym miały korzystny wpływ na wyniki całej procedury. Natomiast hiperglikemia u dawcy, przedłużający się epizod

zatrzymania krążenia w wywiadzie oraz długi okres zimnego niedokrwienia były negatywnymi czynnikami prognostycznymi. Ustalono, że czas zimnego niedokrwienia, który jest istotny dla podjęcia funkcji przez przeszczepiane wyspy, nie powinien być krótszy niż 2 godz. i dłuższy niż 8 godz. [1], a wg innych opracowań nie dłuższy niż 12 godz. [2]. Ważne jest bardzo ostrożne pobranie trzustki w całości, tak aby nie doszło do uszkodzenia jej torebki. Odpowiednie schłodzenie narządu, poprzez płukanie aorty zimnym płynem UW (*University*

Tabela II. Przeciwwskazania do transplantacji wysp trzustkowych
Table II. Contraindications for islet transplantation

Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne
<ul style="list-style-type: none"> • masa ciała >75 kg 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie kreatyniny >1,3 mg/dl (dla kobiet) i >1,5 mg/dl (dla mężczyzn)
<ul style="list-style-type: none"> • BMI >26 kg/m² (dla kobiet) i >27 kg/m² (dla mężczyzn) 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Panel Reactive Antibodies</i> (PRA) >20%
<ul style="list-style-type: none"> • zapotrzebowanie na insulinę >0,7 IU/kg/dzień lub >50 IU dziennie 	<ul style="list-style-type: none"> • negatywny wynik badania w kierunku EBV DNA (EBNA)
<ul style="list-style-type: none"> • dodatni doustny lub dożylny test tolerancji glukozy (wzrost C-peptydu ≥0,2 ng/ml) 	<ul style="list-style-type: none"> • nikotynizm (wymagana 6-miesięczna abstynencja)
<ul style="list-style-type: none"> • klirens kreatyniny <80 ml/min/1,73m² 	<ul style="list-style-type: none"> • średni poziom Hgb <11,7 g/dl (dla kobiet), <13 g/dl (dla mężczyzn), limfopenia (<1 tys.), neutropenia (<3 tys.), małopłytkowość (<150 tys.)
<ul style="list-style-type: none"> • dodatni test ciąży lub popełniony błąd w stosowanej skutecznej metodzie antykoncepcyjnej 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężka alergia, wymagająca ostrego (w ciągu minionych 4 tyg.) lub przewlekłego leczenia oraz nadwrażliwość na stosowane w protokole leki
<ul style="list-style-type: none"> • czynna infekcja w tym: WZW typu B i C, HIV, gruźlica 	<ul style="list-style-type: none"> • hiperlipidemia (LDL >130 mg/dl i/lub TG >200 mg/dl)
<ul style="list-style-type: none"> • inwazyjna aspergilloza w ciągu ostatnich 12 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> • choroba Addisona
<ul style="list-style-type: none"> • wywiad choroby nowotworowej, z wyjątkiem leczonego podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry 	<ul style="list-style-type: none"> • konieczność stosowania przewlekłej steroidoterapii z uwagi na schorzenie współistniejące
<ul style="list-style-type: none"> • alkoholizm lub narkomania 	
<ul style="list-style-type: none"> • wywiad złej współpracy z lekarzem i nieprzestrzeganie zaleconej terapii 	
<ul style="list-style-type: none"> • choroba psychiczna, niestabilna, źle kontrolowana farmakologicznie 	
<ul style="list-style-type: none"> • niemożność wyrażenia świadomej zgody na zabieg 	
<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie, współistniejące schorzenia układu sercowo-naczyniowego: przebyty w ciągu ostatnich 6 mies. zawał serca; zaawansowana choroba wieńcowa, potwierdzona w badaniu koronarograficznym, bez możliwości skutecznego leczenia; dodatnia próba wysiłkowa; EF <30% 	
<ul style="list-style-type: none"> • choroba wątroby w wywiadzie lub obecne nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych dotyczących funkcji wątroby 	
<ul style="list-style-type: none"> • kamica dróg żółciowych, naczyniak wątroby widoczne w rutynowym badaniu USG 	
<ul style="list-style-type: none"> • wywiad zaburzeń krzepnięcia lub konieczność stosowania przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego 	
<ul style="list-style-type: none"> • aktywna choroba wrzodowa 	
<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie schorzenia żołądkowo-jelitowe z zespołem zaburzeń wchłaniania 	
<ul style="list-style-type: none"> • przewidywany czas życia <1 roku 	

of Wisconsin) z zastosowaniem drenażu żyły śledzionowej, żył krezkowych dolnej i górnej oraz żyły wrotnej, a także okłady z lodu są kolejnym, istotnym etapem przygotowania wysepek do transplantacji. Następnie po chirurgicznym opracowaniu trzustki podaje się do przewodu trzustkowego roztwór kolagenazy P lub liberazy i umieszcza narząd w specjalnej komorze trawiącej, z zainstalowanym odpowiednim sitem, przepuszczającym wybiórczo wysepki trzustkowe [2]. Podczas skomplikowanej, kilkietapowej procedury trawienia, odwirowywania i oczyszczania dochodzi do wyizolowania z pobranej trzustki zawiesiny wysepek Langerhansa. Niestety, już na etapie izolacji i oczyszczania wysepek dochodzi do utraty ok. 50% ich masy. Tak wyselekcjonowane wysepki trzustkowe podaje się w formie infuzji do żyły wrotnej [1, 2]. W tym celu wprowadza się w znieczuleniu miejscowym, pod kontrolą USG lub RTG, przeskórną, przewątrobowo specjalny cewnik do żyły wrotnej. Alternatywną metodą jest kaniulacja żyły krezkowej lub sieciowej podczas laparotomii lub dostęp przeczsyjny, wrotno-systemowy. Wysepki zawieszają się w ok. 120 ml podłoża zawierającego roztwór ludzkich albumin i heparynę. Infuzja trwa 15–60 min. i odbywa się grawitacyjnie, pod stałą kontrolą ciśnienia w żyłę wrotnej (powinno ono wynosić <20 mmHg). W przypadku wzrostu ciśnienia w żyłę wrotnej powyżej 22 mmHg wlew zostaje wstrzymany i jest wznowiany, gdy ciśnienie spadnie poniżej 18 mmHg [1]. Tak podane dowątrobowo wysepki trzustkowe zasiedlają się w narządzie i proliferują. W przypadku zakrzepicy żyły wrotnej wyspy trzustkowe przeszczepia się pod torebkę nerki albo do otrzewnej. Wybór dowątrobowej drogi infuzji, aczkolwiek obecnie preferowany, jest automatycznie związany z kilkoma potencjalnymi powikłaniami zabiegu i ograniczeniami wyników transplantacji. Należy unikać podania zbyt dużej objętości źle oczyszczonej zawiesiny wysp z obawy przed wyindukowaniem nadciśnienia wrotnego i zaburzeń w dowątrobowym przepływie krwi w żyłę wrotnej. Podane dowątrobowo wysepki produkują co prawda glukagon w odpowiedzi na argininę, ale nie w odpowiedzi na utrzymującą się hipoglikemię. Ponadto w środowisku miąższu wątroby podlegają ekspozycji na szereg endogennych toksyn i metabolitów leków immunosupresyjnych, co może upośledzać funkcję komórek beta. Innym potencjalnym powikłaniem jest zawał segmentu wątroby i krwawienie z miąższu w miejscu wprowadzenia drenu. W trakcie zabiegu transplantacji i przez pierwsze 2 doby po zabiegu chory otrzymuje ciągły wlew z insuliny i 5% glukozy, tak aby utrzymać poziomy glikemii w zakresie 80–120 mg/dl [1]. Następnie pacjent jest wypisywany do domu z zaleceniem kontroli glikemii wielokrotnie w ciągu doby (na czczo, przed i 2 godz. po posiłkach) i podawania insuliny egzogennej wg profi-

lu lub jej odstawienia przy utrzymywaniu się normoglikemii. Biorca wysepek, u którego glikemia, po odstawieniu insuliny, na czczo nie przekracza 126 mg/dl, a 2 godz. po posiłku 180 mg/dl, jest uznawany za insulinoniezależnego [1]. Jeśli insulinoniezależności nie udaje się osiągnąć po 6 tyg. od transplantacji, konieczny jest kolejny zabieg przeszczepienia wysepek trzustkowych [1].

Generalnie sam zabieg transplantacji wysepek trzustkowych jest mało inwazyjny w porównaniu z transplantacją całej trzustki, możliwy – jak już wspomniano – do wykonania w znieczuleniu miejscowym, pod kontrolą RTG lub USG, a sama procedura wymaga zastosowania słabszej immunosupresji. Tym samym transplantacja wysepek trzustkowych wiąże się z mniejszą liczbą powikłań i może być wykonywana kilkakrotnie u jednego biorcy.

W celu zgromadzenia dostatecznej liczby wysp oraz aby uzyskać czas niezbędny do lepszego doboru immunologicznego dawcy i biorcy stosuje się bankowanie wysepek, czyli przechowywanie po odpowiednim optaszczeniu w stanie zamrożenia w ciekłym azocie [2]. Tak przechowywane wysepki zachowują swoją żywotność przez około rok, a zamrożenie nie wpływa negatywnie na ich funkcję endokrynną [2].

Immunosupresja w transplantacji wysp trzustkowych

Jednym z ograniczeń związanych z procedurą przeszczepiania wysp trzustkowych jest często konieczność wykonania kilku zabiegów transplantacji wysepek pobranych od różnych dawców jednemu biorcy. Zwykle podczas pojedynczego zabiegu izolacji i transplantacji wysepek trzustkowych część z nich ulega zniszczeniu [5, 6]. Odpowiedzialne są za to warunki techniczne, w jakich przeprowadzana jest selekcja wysepek z trzustki dawcy i ich przechowywanie, proces odrzucania w organizmie biorcy, a także toksyczne działanie włączonego leczenia immunosupresyjnego. Początkowo stosowany protokół leczenia immunosupresyjnego u biorców wysp trzustkowych opierał się na cyklosporynie, azatioprynie i prednizonie. Niedoskonałość tego schematu leczenia wynikała z diabetogennego działania steroidów, które przyczyniało się do skrócenia czasu przeżycia przeszczepionych wysepek. Obecnie w przypadku allotransplantacji wysp trzustkowych bez innego przeszczepu narządowego (ITA) zalecany jest protokół z Edmonton, bazujący na takrolimusie, daklizumabie i sirolimusie. W sytuacji jednoczesnego przeszczepiania wysp trzustkowych i nerki (SIK) dodatkowo stosuje się indukcyjną *Anti-Thymocyte Globulin* (ATG), natomiast przy transplantacji wysp u osoby już po przeszczepieniu nerki (IAK) nie ma konieczności dodatkowej modyfikacji już przyjmowanej przez biorcę immunosupresji.

Monitorowanie czynności przeszczepionych wysp trzustkowych

Monitorowanie czynności przeszczepionych wysp trzustkowych odbywa się za pomocą oznaczania stężeń peptydu C, monitorowania glikemii, okresowej kontroli hemoglobiny glikowanej. Według Shapiro doustny test obciążenia glukozą jest najlepszym wskaźnikiem ostrego odrzucania [2]. Istnieją także doniesienia, że ocena pierwszej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na bodziec (dożylnie podanie glukozy lub argininy) AIRg i AIRa (*acute insulin response*) może być przydatna w przewidywaniu czasu przeżycia wysp (AIRg) i może korelować z masą czynnych przeszczepionych wysepek (AIRa) a tym samym jest pomocna w oszacowywaniu konieczności wykonania kolejnego przeszczepu u danego biorcy [7].

Uważa się także, że czułą nieinwazyjną metodą kontroli funkcji przeszczepionych wysepek trzustkowych może być pozytronowa tomografia emisyjna (PET) [8] lub rezonans magnetyczny (MRI) [9].

Wyniki transplantacji wysepek trzustkowych

Wyodrębniono kilka czynników warunkujących skuteczną transplantację wysepek trzustkowych. Należą do nich: odpowiednia masa przeszczepianych wysepek (>8 tys./kg masy ciała biorcy), dowątrobowa droga infuzji, wysoki stopień oczyszczenia zawiesiny wysepek (>50%) oraz zastosowanie w indukcji przeciwciał lub środków biologicznych skierowanych przeciwko limfocytom T. Spełnienie wszystkich tych kryteriów warunkuje insulinoniezależność po tygodniu od zabiegu u 35% chorych [1].

Niepowodzenie w osiągnięciu i utrzymaniu normoglikemii i insulinoniezależności u chorego po transplantacji wysepek trzustkowych może wynikać z niedostatecznej liczby przeszczepionych żywych wysepek, z obecności w organizmie biorcy procesów immunologicznych, uszkadzających przeszczepione wysepki i w końcu może być konsekwencją stosowanej diabetogennej oraz toksycznej immunosupresji. Już na etapie izolacji dochodzi do uwolnienia z wysepek trzustkowych cytokin prozapalnych (np. TNF-alfa), które indukują ich niepożądaną apoptozę, są odpowiedzialne za skrócony czas przeżycia przeszczepu i konieczność retransplantacji [10]. Wydzielany przez komórki wysp trzustkowych aktywny czynnik tkankowy inicjuje reakcje zakrzepowe, prowadzące do uszkodzenia wysepek [11].

Jako prewencję stosuje się m.in. heparynę i inhibitor receptora 1 dla dopełniacza [2].

Według danych zamieszczonych w *International Islet Transplant Registry* dotyczących wyników przeszczepiania wysp trzustkowych w latach 1990–1995 tylko u ok. 6% chorych stwierdzano normoglikemii po upły-

wie roku od transplantacji, bez konieczności podawania insuliny egzogennej [3]. Po roku 2000, kiedy to zastosowano bardziej skuteczne i jednocześnie mniej toksyczne schematy leczenia immunosupresyjnego oraz zmodyfikowano techniczne elementy izolacji i przeszczepiania wysepek Langerhansa, zaobserwowano poprawę odległych wyników transplantacji. Na Uniwersytecie Alberta w Edmonton wykonano zabiegi transplantacji wysepek trzustkowych u 7 chorych z cukrzycą typu 1 [3, 12]. Każdemu pacjentowi przeszczepiono w sumie ok. 800 tys. wysepek. Większość z nich wymagała 2 kolejnych zabiegów w odstępie miesiąca. Zastosowano schemat immunosupresji oparty na daklizumabie, sirolimusie i takrolimusie. Po upływie roku wszyscy biorcy w tej grupie byli insulinoniezależni i u wszystkich z nich stwierdzano prawidłowy poziom HgA_{1c}. Istniały różnice zdań, co przyczyniło się do tego spektakularnego sukcesu – wspomniany schemat immunosupresji pozbawiony steroidów czy udoskonalona metoda selekcji wysepek wysokiej jakości. Spośród 65 chorych prowadzonych według programu z Edmonton, obserwowanych przez 5 lat, 47 uzyskało insulinoniezależność [3, 13]. Średni czas trwania insulinoniezależności wynosił 15 mies., u 10% biorców utrzymała się ona przez 5 lat od przeszczepienia wysepek. Po 5 latach 80% chorych z obserwowanej grupy miało zachowaną sekrecję peptydu-C, wykazywało o połowę mniejsze zapotrzebowanie dobowe na insulinę w porównaniu z okresem przedtransplantacyjnym i mniej chwiejne poziomy glikemii [3].

Istotnym ograniczeniem w przypadku przeszczepów allogenicznych wysepek trzustkowych jest konieczność pobierania wysepek od kilku dawców w celu pozyskania odpowiedniej ich liczby. Próbowano poprawić wyniki transplantacji wysepek pobranych od jednego dawcy poprzez stosowanie u biorcy leczenia indukcyjnego tymoglobuliną i etanerceptem w skojarzeniu z daklizumabem. W tym badaniu jednakże pobierano trzustki tylko od otyłych dawców, które *a priori* zawierają więcej wysepek Langerhansa niż w przypadku dawców szczupłych. Jednakże nawet w tej badanej grupie w 10 na 18 przypadków uzyskano niewystarczającą liczbę wysepek, aby zapewnić choremu z cukrzycą typu 1 insulinoniezależność po pojedynczym zabiegu ich przeszczepienia [3]. Wyżej wymieniony schemat immunosupresji zastosowano także w latach 1999–2003 u 86 chorych z 12 ośrodków w USA i Kanadzie. 28 chorych otrzymało tylko jedną infuzję wysepek, 44 – dwie, a u 14 wykonano trzy zabiegi. Po upływie 6 i 12 mies. insulinoniezależność stwierdzano odpowiednio u 61 i 58 chorych. Aczkolwiek uzyskano poprawę wyników allotransplantacji, rozumianą jako utrzymywanie się normoglikemii bez konieczności podawania insuliny egzogennej, jednocześnie zaobserwowano wysoki odsetek działań niepożą-

danych, związanych z samą procedurą i włączaną immunosupresją.

Udane przeszczepienie adekwatnej liczby wysp trzustkowych zapewnia choremu na cukrzycę typu 1 trwałą normoglikemię, bez konieczności stosowania insulinoterapii. Poprawa wyrównania metabolicznego prowadzi do cofnięcia się wczesnych zmian o charakterze nefropatii cukrzycowej w nerkach własnych i zapobiega rozwojowi nefropatii cukrzycowej w nerce przeszczepionej. Dodatkowo dzięki normoglikemii dochodzi do poprawy w zakresie obwodowej, czuciowej neuropatii, stabilizacji zmian w przebiegu retinopatii cukrzycowej, istotnej poprawy jakości życia i jego wydłużenia. Udowodniono także, że już sama sekrecja peptydu C przez przeszczepione wysepki trzustkowe, pomimo braku pełnej insulinoniezależności, istotnie wpływa na zmiany w przebiegu neuropatii cukrzycowej i istotnie zmniejsza mikroalbuminurię.

Generalnie lepsze wyniki uzyskuje się w sytuacji przeszczepów autogenicznych, u chorych po totalnej pankreatektomii wykonanej, np. z powodu bólowej postaci przewlekłego zapalenia trzustki, w okresie nieskuteczności różnych form farmakologicznego leczenia analgetycznego. Istotna różnica pomiędzy zabiegiem przeszczepienia wysepek trzustkowych allogenicznych i autogenicznych wynika z faktu, że w tym drugim przypadku nie ma konieczności włączania leczenia immunosupresyjnego, które może potencjalnie upośledzać funkcję endokrynną wysepek. U większości z tych chorych stwierdza się normoglikemię i prawidłowy wynik testu doustnego i dożylnego obciążenia glukozą po upływie kilkunastu lat od transplantacji [3].

Reasumując, przeszczepianie wysepek trzustkowych jest obecnie jeszcze metodą eksperymentalną. Doskonalone są metody pozyskiwania wysp trzustkowych w celu ograniczenia liczby dawców. Trwają poszukiwania mniej diabetogennych schematów immunosupresji i badania w kierunku wytworzenia w organizmie biorcy immunotolerancji na przeszczepione wysepki. Jako metoda nowatorska, zdecydowanie mniej inwazyjna i bezpieczniejsza dla pacjenta w porównaniu z transplantacją całej trzustki, przeszczepianie wysepek trzustkowych może stać się w przyszłości metodą z wyboru w leczeniu cukrzycy.

Piśmiennictwo

1. Kaufman DB, Hering BJ. Islet Transplantation. W: Organ Transplantation 2nd Edition. Stuart F, Abecassis MM, Kaufman D (wyd.). Landes Bioscience, Georgetown, Texas, USA 2003.
2. Fiedor P, Kotodziejczyk M, Fesołowicz S i wsp. Przeszczepianie izolowanych wysp trzustki. W: Transplantologia kliniczna. Rośniński W, Wałaszewski J, Pączek L (wyd.). PZWL, Warszawa 2004.

3. Robertson RP. Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. UpToDate 2006.
4. Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y. Successful islet transplantation from nonheartbeating donor pancreata using modified Ricordi islet isolation method. *Transplantation* 2006; 82: 460-5.
5. Robertson RP. Islet transplantation as a treatment for diabetes – a work in progress. *N Engl J Med* 2004; 350: 694-705.
6. Bromberg JS, LeRoith D. Diabetes cure – is the glass half full? *N Engl J Med* 2006; 355: 1372-4.
7. Marcelli-Tourvieille S, Hubert T, Pattou F i wsp. Acute insulin response (AIR): review of protocols and clinical interest in islet transplantation. *Diabetes Metab* 2006; 32: 295-303.
8. Lu Y, Dang H, Middleton B i wsp. Long-term monitoring of transplanted islets using positron emission tomography. *Mol Ter* 2006; Sep 15.
9. Evgenov NV, Medarova Z, Pratt J i wsp. In vivo imaging of immune rejection in transplanted pancreatic islets. *Diabetes* 2006; 55: 2419-28.
10. Hanley S, Liu S, Lipsett M i wsp. Tumor necrosis factor-alpha production by human islets leads to postisolation cell death. *Transplantation* 2006; 82: 813-8.
11. Moberg L, Johansson H, Lukinius A i wsp. Production of tissue factor by pancreatic islet cells as a trigger of detrimental thrombotic reactions in clinical islet transplantation. *Lancet* 2002; 360: 2039-45.
12. Shapiro JAM, Lakey JRT, Ryan EA i wsp. Islet transplantation in seven patients in with type 1 diabetes mellitus using glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2004; 343: 230-8.
13. Shapiro JAM, Ricordi C, Hering BJ i wsp. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-30.