



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA**

Corso di Laurea Magistrale a Ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e
Gastroenterologiche

Direttore: Prof. Fabio Farinati

UOC Trapianti Rene e Pancreas

Direttore: Prof. Paolo Rigotti

TESI DI LAUREA

**RISULTATI A LUNGO TERMINE DEL TRAPIANTO DI
PANCREAS: ANALISI DI 250 CASI IN UN UNICO CENTRO**

Relatrice: Prof.ssa Lucrezia Furian

Correlatrice: Dott.ssa Caterina Di Bella

Laureanda: Chiara Giuri
Matricola: 1178608

Anno accademico 2022/2023

INDICE

1. RIASSUNTO	1
2. ABSTRACT	4
3. INTRODUZIONE	7
3.1 Il diabete mellito	7
3.1.1. Classificazione del diabete	7
3.1.2. Epidemiologia del diabete	12
3.1.3. Diagnosi del diabete	14
3.1.4. Complicanze del diabete	15
3.1.5. Trattamento del diabete mellito di tipo 1	15
3.2 Il trapianto di pancreas	17
3.2.1. Cenni storici sul trapianto di pancreas	20
3.2.2. Tipi di trapianto e indicazioni	21
3.2.3. Valutazione d' idoneità dei candidati al trapianto di pancreas	22
3.2.4. Valutazione d' idoneità dei donatori	27
3.2.5. Tecniche chirurgiche di trapianto	30
3.2.6. La terapia immunosoppressiva	34
3.2.7. Le complicanze chirurgiche post-operatorie	37
3.2.8. Effetti a lungo termine del trapianto di pancreas	41
4. SCOPO DELLA TESI	44
5. MATERIALI E METODI	45
5.1. Popolazione di studio	45
5.2. Analisi statistica	47
6. RISULTATI	48
6.1. Descrizione del campione	48
6.2. Descrizione dei donatori	48
6.3. Descrizione del ricevente	49
6.4. Descrizione dei dati relativi all' intervento chirurgico	54
6.5. Descrizione dei dati relativi al post-operatorio	54

6.6. Descrizione delle complicanze a lungo termine	58
6.7. Descrizione dei ritrapianti	61
6.8. Analisi di sopravvivenza	62
6.8.1. Sopravvivenza dei pazienti.....	62
6.8.2. Sopravvivenza del <i>graft</i> pancreatico	63
6.8.3. Sopravvivenza del <i>graft</i> renale	64
7. DISCUSSIONE	66
8. CONCLUSIONI.....	75
BIBLIOGRAFIA	76

1. RIASSUNTO

Introduzione: il trapianto di pancreas rappresenta ad oggi la migliore soluzione per garantire uno stabile e duraturo controllo del diabete. Si tratta di un'opzione terapeutica limitata però ad un numero molto ristretto di pazienti. Infatti, solamente i pazienti con diabete mellito di tipo 1 con uno scarso controllo glicemico o severe complicanze quali gravi ipoglicemie fino a perdita di coscienza o chetoacidosi possono essere candidabili al trapianto. La presenza di una nefropatia diabetica avanzata, con GFR <20 ml/min o già in trattamento dialitico, associato a quanto detto precedentemente è l'indicazione ad eseguire il trapianto combinato SPK. Il trapianto di pancreas rappresenta un intervento di chirurgia maggiore al quale sono ancora associati alti tassi di complicanze, nonostante l'evoluzione della tecnica chirurgica negli anni. La selezione dei pazienti candidabili al trapianto e dei relativi donatori deve essere effettuata accuratamente, sia per permettere di ridurre al minimo i rischi associati all'intervento chirurgico ma anche per limitare il più possibile la perdita dei *graft*. Bisogna inoltre considerare che il trapianto permette un rapido recupero di valori normali di glicemia, ma il paziente dovrà assumere una terapia immunosoppressiva a lungo termine che si associa a dei rischi, quali la maggior esposizione ad infezioni e lo sviluppo di neoplasie correlate all'immunosoppressione. Per questo motivo è fondamentale selezionare molto accuratamente i pazienti da sottoporre a trapianto.

Scopo della tesi: lo scopo di questo studio consiste nell'analisi dei risultati di 30 anni di attività di trapianti di pancreas in un unico centro, evidenziando quali sono i fattori che hanno inciso maggiormente sul successo del trapianto, quali sono state le principali cause di perdita dell'organo trapiantato e quali sono stati gli *outcome* a lungo termine del trapianto.

Materiali e metodi: sono stati raccolti dati relativi a tutti i 252 pazienti trapiantati consecutivamente presso l'U.O.C. Chirurgia dei Trapianti di Rene e Pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova dall'inizio dell'attività nel 1991 al 2022. I pazienti sono stati divisi in due ere (1991-2006 e 2007-2022) per poter meglio confrontare eventuali differenze imputabili a cambiamenti nella tecnica chirurgica, nella gestione post-operatoria e negli *outcome*, quindi, dei pazienti trapiantati nelle due diverse ere.

Risultati: di 252 trapianti eseguiti, il 37% è stato effettuato nella prima era, di cui il 92.4% erano SPK (*Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation*), il 4.3% PAK (*Pancreas After Kidney Transplantation*) e il 3.3% PTA (*Pancreas Transplantation Alone*). Nella seconda era invece i trapianti di pancreas eseguiti hanno rappresentato il 63% dei trapianti totali presi in esame in questo studio: di cui il 95% SPK, il 3% PAK e il 2% PTA. I trapianti eseguiti sono stati nel 96% primi trapianti e in un 4% ritrapianti effettuati in seguito alla perdita di funzionalità del *graft* pancreatico. Le uniche differenze fra i donatori delle due ere che si sono evidenziate riguardano la causa di morte e il sesso del donatore. In particolare, nel primo periodo sono stati selezionati più donatori di sesso maschile (72% maschi, 28% femmine) rispetto al secondo dove la distribuzione fra maschi e femmine è più bilanciata (54% maschi, 46% femmine). Per quanto riguarda la causa di morte invece, nella prima era sono stati scelti donatori deceduti principalmente per trauma cranico (61%), mentre nella seconda i donatori nel 51% sono morti per un danno cerebrovascolare. I tempi di ischemia fredda del pancreas in entrambe le ere si sono mantenute sotto le 12 ore, con un lieve miglioramento nel secondo periodo rispetto al primo. Nel primo periodo il 26% dei pazienti ha ricevuto un trapianto con drenaggio vescicale della componente esocrina del pancreas, mentre nel secondo periodo tutti i pazienti sono stati trapiantati con drenaggio enterico, tecnica chirurgica diventata standard per il Centro dal 1998. Un altro risultato significativo consiste nell'utilizzo della terapia d'induzione che nel secondo periodo ha interessato tutti i pazienti trapiantati a differenza della prima era, durante la quale soltanto il 50% ha ricevuto la suddetta terapia. Questo si collega, probabilmente, anche alla differenza fra le due ere rispetto al numero di rigetti verificatisi, passando dal 37.7% dei casi al 20%. Le complicanze sono risultate sovrapponibili fra i due periodo, con l'unica differenza che nella seconda era sono aumentati i pazienti che hanno necessitato di emotrasfusioni (45% nel primo periodo, 71% nel secondo). Per quanto riguarda invece l'evoluzione delle lesioni diabetiche post-trapianto (Major Adverse Cardiovascular Event-MACE, lesioni da piede diabetico e evoluzione della retinopatia) è stato registrato un miglioramento nel secondo periodo rispetto al primo (per i MACE dal 20% al 6%, per il piede diabetico dal 33% al 17% e per la retinopatia dal 12% al 5%).

In entrambe le ere la sopravvivenza ad 1 anno dei pazienti trapiantati è risultata del 98%, a 5 anni si è mantenuta superiore al 90% e a 10 anni superiore all'80%. Per

quanto riguarda la sopravvivenza del *graft* pancreatico, in entrambi i periodi analizzati, ad 1 anno è risultata superiore al 90%, a 5 anni superiore all'85% e a 10 anni fra il 73-78%. Il rene trapiantato invece ha dimostrato una sopravvivenza ad un 1 anno di almeno il 98% in entrambi i periodi, sopra al 93% a 5 anni in entrambe le ere e a 10 anni ha raggiunto l'89% nel periodo 1991-2006. L'unico fattore che ha dimostrato di incidere in maniera significativa sulla sopravvivenza del paziente è stato il sesso del donatore.

Conclusioni: dalle analisi effettuate emerge che l'attività del centro è aumentata negli anni e dimostra tassi di sopravvivenza sia del paziente che degli organi, comparabili con quello che si riscontra in letteratura. Anche l'incidenza della *graft loss* si è confermata essere in linea con i dati della letteratura (in totale 13.5%) e tra le principali cause di perdita del *graft* pancreatico si confermano essere le trombosi vascolari. Grazie all'introduzione della terapia di induzione e al miglioramento della terapia immunosoppressiva di mantenimento è stato possibile osservare una riduzione dei casi di rigetto. Emerge inoltre che resta fondamentale l'adeguata selezione sia dei donatori che dei riceventi per permettere i migliori risultati possibili.

2. ABSTRACT

Background: pancreas transplantation is the best available option to ensure stable and lasting control of diabetes. However, it is a procedure restricted to a very small number of diabetic patients. Thus, the major indications to transplantation are the presence of an instable diabetes with difficult-to-manage glycemia along with severe complications such as hypoglycemia unawareness or ketoacidosis. The presence of advanced diabetic nephropathy with a GFR<20 ml/min or under dialysis treatment, coupled with the characteristics above is the indication to perform a SPK transplantation. Pancreas transplantation is a high-risk surgery still associated with high rate of complications, despite the progress of surgical technique over the years. To reduce surgery associated risks and to obtain a good graft survival rate, the selection of donors and recipients must be carefully done. Besides the immediate improvement of glycemia levels after transplantation, with all the benefits that comes out for the patient, it is important to consider that the patient will have to take a long-term immunosuppression therapy which is associated with risks, such as increased risk of infections and PTLD. For this reason, it is essential to carefully select patients for transplantation.

Objective: The purpose of this study is to analyse 30 years activity of pancreas transplantation in a single center, underling which factors have impacted the most on the success of transplantation, which have been the main causes of graft loss and which are the long-term outcomes of pancreas transplantation.

Materials and Methods: we collected data from 252 patients transplanted at the Kidney and Pancreas Transplant Surgery Unit at the Padua's Hospital from the beginning of the center's activity in 1991 to 2022. Patients have been split into two eras, one from 1991 to 2006 and the other from 2007 to 2022, to better compare any changes in technique, post-surgery management and long-term outcomes of transplanted patients.

Results: the number of transplantations performed in the whole period of time is 252. Out of all transplantations, 37% were performed in the first era of which 92.4% were SPK (*Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation*), 4.3% were PAK (*Pancreas After Kidney Transplantation*) and 3.3% were PTA (*Pancreas Transplantation Alone*). In the second era the pancreas transplantations performed

accounted for 63% of the total transplants of which 95% were SPK, 3% were PAK and 2% were PTA.

Among all transplantations 96% were first transplants and 4% were retransplantations performed after pancreas graft loss in patients which underwent a primary SPK. The only differences between donors in the two eras that have been shown were the cause of death and donor sex. Specifically, more male donors were selected in the former period (72% male, 28% female) than in the latter where the distribution between males and females was more balanced (54% male, 46% female). Regarding the cause of death, on the other hand, in the first era donors who died mainly from head trauma (61%) were chosen, while in the second era 51% donors died from a cerebrovascular injury. Pancreatic cold ischemia time in both eras remained below 12 hours, with a slight improvement in the second era compared with the first one. In the first period 26% of patients received transplantation with bladder drainage of the exocrine component of the pancreas, while in the second period all patients were transplanted with enteric drainage, a surgical technique that has become standard for the center since 1998. Another significant result consists of the use of induction therapy, which in the second era involved all transplanted patients in contrast to the first era, during which only 50% received the said therapy. This is probably also related to the difference between the two eras regarding the number of rejections occurred, decreasing from 37.7% of cases to 20%. Complications were similar between the two periods, the only difference is the number of patients which required blood transfusions which increased in the second era (45% in the first period, 71% in the second one). Concerning the evolution of post-transplant diabetic injuries (Major Adverse Cardiovascular Event-MACE, diabetic foot injuries, and evolution of retinopathy) there was an improvement in the second period compared with the first one (from 20% to 6% for MACE, from 33% to 17% for diabetic foot and from 12% to 5% for the retinopathy).

The 1-year patient survival rate was 98% in both eras, above 90% at 5 years and above 80% at 10 years in both eras. The pancreas graft survival at 1 year was above 90% in both eras, above 85% at 5 years in both eras and between 73-78% at 10 years in both eras. The kidney graft, on the other hand, demonstrated a 1-year survival of 98% in both eras, above 93% at 5 years in both eras and reached 89% at

10 years in the 1991-2006 period. The factor which have shown to have the greatest effect on patient survival was donor gender.

Conclusions: the study demonstrated how the center's activity has increased over the years and that it has achieved both patient and grafts survival rates as the one found in literature. Early technical failure are still the main causes of pancreatic graft loss, in particular vascular graft thrombosis play a major role among the causes of explantation (13.5% in total). A reduction of rejection cases has been observed thanks to the introduction of induction therapy and the improvement of maintenance immunosuppressive therapy. It also emerges that appropriate selection of both donors and recipients remains crucial to allow the best possible outcomes.

3. INTRODUZIONE

3.1 Il diabete mellito

Con diabete mellito si intende un vario gruppo di disordini metabolici caratterizzati da un fenotipo iperglicemico. Si tratta di disordini ad eziologia multipla e complessa, conseguenti all'interazione di differenti fattori sia genetici che ambientali che portano ad iperglicemia tramite o una riduzione della secrezione insulinica o tramite un'alterazione dei meccanismi di funzionamento dell'insulina stessa. Le alterazioni metaboliche che derivano dal diabete mellito comportano lo sviluppo nel tempo di numerosi cambiamenti fisiopatologici a carico di sistemi e apparati che hanno un grosso impatto sulla salute del soggetto, comportano una riduzione della qualità di vita, un aumentato rischio di morte nonché un impatto importante sul sistema sanitario (1).

Le principali forme di diabete che si possono riscontrare sono: il diabete mellito di tipo 1, di tipo 2 e il diabete gestazionale. Il diabete di tipo 2 rappresenta circa il 90% dei casi, il diabete di tipo 1 fra il 5-10% e la restante piccola percentuale è definita dalle forme rare di diabete. Esse sono date da mutazioni a carico di geni implicati nella produzione, regolazione o funzionamento dell'insulina o implicati nella tolleranza glucidica (1).

3.1.1. Classificazione del diabete

In generale il diabete può essere suddiviso in quattro grandi categorie:

- Diabete mellito di tipo 1;
- Diabete mellito di tipo 2;
- Diabete gestazionale;
- Diabete insorto per altre cause specifiche (forme monogeniche, da patologie del pancreas esocrino o indotto da farmaci) (2).

Il diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2 vengono storicamente classificati in base al meccanismo patogenetico che porta all'iperglicemia. Con l'esplosione di diagnosi di diabete degli ultimi decenni è diventato più difficile mantenere questa separazione fra le due forme, infatti molti pazienti con diabete di tipo 1 ad insorgenza tardiva vengono spesso diagnosticati inizialmente con un diabete di tipo

2 e viceversa, pazienti giovani che rientrerebbero nei diabetici di tipo 1, in realtà presentano una forma ad insorgenza precoce di diabete di tipo 2 (1–3).

Il diabete di tipo 1 è storicamente indicato come “diabete giovanile” o “insulino dipendente” e rappresenta il 5-10% dei casi di diabete. Si sviluppa come risultato di un attacco autoimmune cellulo-mediato contro le β cellule pancreatiche deputate alla produzione di insulina, comportando una totale (o quasi) insulino-deficienza (2). I meccanismi che portano allo sviluppo di questa reazione autoimmune non sono ancora del tutto compresi. Sicuramente è presente una suscettibilità genetica, vista la concordanza di sviluppo di diabete nei gemelli omozigoti del 40-60%, ma sono presenti anche altri fattori che concorrono allo sviluppo della malattia. I geni maggiormente implicati nello sviluppo del diabete di tipo 1 risultano essere quelli della regione dell’HLA sul cromosoma 6, quindi codificanti per la classe II del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC II), in particolare si è vista una forte associazione con gli aplotipi DQA e DQB (1,2). È importante considerare che le mutazioni genetiche associate allo sviluppo del diabete sono per lo più mutazioni a trasmissione dominante che devono essere quindi indagate con adeguati test genetici in caso di necessità (2).

Nei soggetti geneticamente predisposti, si aggiungono poi dei fattori ambientali, che inducono la risposta autoimmune con la distruzione delle β cellule pancreatiche e l’insorgenza dell’iperglicemia. Tra i trigger identificati ad oggi per lo sviluppo della reazione autoimmune si riscontrano le infezioni, la dieta in età infantile, i livelli di vitamina D, il microbiota, le vaccinazioni, l’esposizione a inquinanti e tossici e la variazione geografica (1–4).

Una volta innescata la risposta autoimmune, la patologia progredisce per stadi che possono essere suddivisi come si vede nella *Figura 1*. Si passa da un iniziale stadio asintomatico dove la presenza dell’autoimmunità è definita dalla presenza di positività ad almeno 2 degli autoanticorpi caratteristici del diabete di tipo 1 associati a valori normali di glicemia, ad uno stadio dove compare l’alterazione della glicemia ed infine uno stadio di diabete conclamato con anche i sintomi tipici fino a poliuria o chetoacidosi (4).

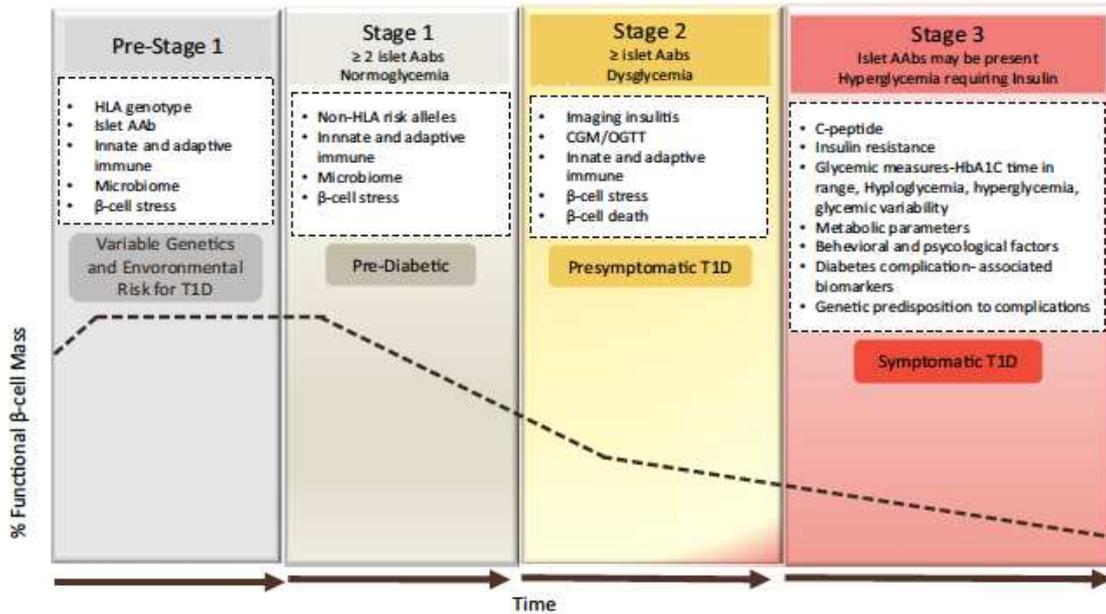


Figura 1: Stadi di sviluppo del diabete mellito di tipo 1 (4)

Gli autoanticorpi precedentemente accennati sono caratteristici del diabete di tipo 1 trattandosi di una patologia su base autoimmune e si riscontrano in oltre il 90% dei pazienti con diabete di tipo 1 di nuova insorgenza (1,5). Essi sono diretti contro costituenti delle β cellule pancreatiche e sono utilizzati come marker del processo autoimmune (1,2,5). Includono autoanticorpi contro l'insulina, contro un'isoforma della decarbossilasi dell'acido glutamico (GAD65 e 67), contro la proteina secretoria IA-2 e contro ZnT8, ossia una proteina d'efflusso espressa dalla cellule pancreatiche (5). Gli anticorpi anti-GAD possono essere riscontrati fra il 50-80% dei pazienti caucasici al momento della diagnosi di diabete di tipo 1. Questi anticorpi possono formarsi già anni prima rispetto alle manifestazioni cliniche e tendono a persistere nel siero del paziente per molti anni (5). Gli anticorpi contro IA-2 risultano elevati invece nei pazienti con nuova e precoce insorgenza di diabete, infatti sono riscontrabili principalmente in pazienti con meno di 15 anni. La prevalenza di questi anticorpi varia tra il 55-75% (5). ZnT8 è l'antigene di più recente scoperta e si riscontra principalmente nei pazienti diabetici di nuova insorgenza nel 60-80% dei casi. Questi anticorpi sono stati riscontrati anche in un 26% dei pazienti con diabete di tipo 1 che risultavano negativi agli anticorpi classici, ossia anti-GAD, anti-IA2 e anti-Insulina. Infine, gli anticorpi contro l'insulina sono specifici delle β cellule, sono positivi principalmente nei bambini

con meno di 5 anni e la loro negatività non esclude la diagnosi di diabete di tipo 1 (5).

È importante considerare anche che i pazienti con diabete di tipo 1 sono più soggetti allo sviluppo anche di altre patologie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, il morbo di Graves, la celiachia, la vitiligine, il morbo di Addison, le epatiti autoimmuni, la miastenia gravis e l'anemia perniciosa (2).

In passato il diabete di tipo 1 è stato considerato a lungo come una forma giovanile di diabete, in quanto nella maggior parte dei casi insorge nei giovani prima dei 30 anni, ma si è visto negli anni che in realtà il 5-10% dei soggetti sviluppa questa forma di diabete dopo i 30 anni. In questo caso viene chiamato LADA, *latent autoimmune diabetes in adults* (1). Dalle ultime linee guida della *American Diabetes Association* e dall'aggiornamento sul diabete della WHO del 2019, il LADA viene considerato una forma a parte di diabete, avendo caratteristiche intermedie fra il diabete di tipo 1 e quello di tipo 2 (2,6). Viene definito come una forma ad evoluzione lenta immuno-mediata del diabete. Infatti, rientrando nelle forme autoimmuni è caratterizzata dalla positività agli autoanticorpi del diabete di tipo 1, ma la presentazione clinica ricorda maggiormente quella del diabete di tipo 2. Questi pazienti manifestano per la prima volta sintomi in età più avanzata e presentano un BMI maggiore rispetto ai diabetici di tipo 1 (6). A causa di questa presentazione spesso i pazienti vengono erroneamente diagnosticati con un diabete di tipo 2 che però nel lungo termine non risponde adeguatamente alla terapia e per il danno immuno-mediato necessiteranno di terapia insulinica (2,6).

Il diabete di tipo 2 invece è una condizione molto eterogenea la cui iperglicemia deriva dall'incapacità delle cellule dell'organismo di rispondere adeguatamente all'insulina, inducendo una condizione di insulino-resistenza. Questa situazione comporta che l'ormone sia meno efficace, con induzione di una eccessiva produzione insulinica che a lungo termine può portare ad un'insufficienza delle β cellule pancreatiche con insulino-deficienza (1,7). Le cause che portano allo sviluppo del diabete di tipo 2 non sono del tutto chiare, esiste una forte connessione con il sovrappeso, l'obesità, l'età avanzata, l'etnia e la storia familiare. Nelle fasi iniziali della malattia la tolleranza glucidica non risulta essere particolarmente alterata in quanto le β cellule compensano l'insulino-resistenza con un'aumentata

produzione della stessa. Questa condizione nel tempo, se non adeguatamente controllata, può diventare intollerabile per l'organismo comportando la perdita di cellule β . Il diabete di tipo 2 porta anche ad un aumento della produzione epatica di glucosio con alterazione del metabolismo dello stesso anche a livello dei tessuti periferici come il tessuto adiposo e muscolare (1,2,7).

Il diabete gestazionale invece è una forma di intolleranza glucidica che si sviluppa fra il 2° e il 3° trimestre di gestazione e che è strettamente associato all'aumento della richiesta insulinica per i cambiamenti metabolici della gravidanza. Si tratta di una situazione reversibile che generalmente si risolve dopo il parto (1).

Tra le forme di diabete insorto per altre cause è importante sottolineare la presenza di forme monogeniche di diabete come il diabete neonatale e il MODY.

Il diabete neonatale è una forma di diabete che si manifesta prima dei 6 mesi di vita e che nel 80-85% è associato ad una causa monogenica (8). Si tratta di una forma di diabete che può essere sia transiente che permanente. La prima è spesso associata all'iperpressione di geni sul cromosoma 6q24, può essere ricorrente e può essere trattato con farmaci diversi dall'insulina. La forma permanente invece è solitamente associata ad una mutazione autosomica dominante del gene codificante per le subunità del canale del potassio delle β cellule pancreatiche (8). È importante inquadrare adeguatamente questo tipo di diabete in quanto i pazienti ottengono un ottimo controllo glicemico con la somministrazione di alte dosi di sulfalinuree piuttosto che con l'insulina. Un'altra mutazione che può essere associata a questo tipo di diabete è quella del gene dell'insulina, per la quale il trattamento consiste nell'utilizzo dell'insulina esogena (2).

Il *maturity-onset diabetes of the young* (MODY) è una rara forma di diabete che compare in giovane età, solitamente prima dei 25 anni e che è caratterizzato da una alterata secrezione insulinica senza nessuna o quasi, alterazione della funzionalità insulinica. Viene trasmesso tramite mutazioni autosomiche dominanti associate a differenti geni ad oggi non ancora del tutto noti. Le mutazioni maggiormente descritte sono quelle a carico dei geni GCK (MODY2), HNF1A (MODY3) e HNF4A (MODY1). È importante inquadrare il tipo di MODY in quanto necessitano di trattamenti differenti: il MODY1 e il MODY3 rispondono bene al trattamento con basse dosi di sulfalinuree, mentre il MODY2 non necessita di

terapia, se non durante la gravidanza. Sono state riscontrate anche altre rare forme di MODY con mutazioni associate ad altri fattori di trascrizione (2).

3.1.2. Epidemiologia del diabete

Da un punto di vista epidemiologico, la prevalenza mondiale del diabete è aumentata negli ultimi decenni passando da 30 milioni di casi stimati nel 1985 a 536.6 milioni nel 2021 e con un trend in aumento per i prossimi 20 anni stimato dall'IDF (*International Diabetes Federation*) per 783.2 milioni nel 2045 (7). La prevalenza risulta in aumento sia per il DM1 che per il DM2, con un incremento molto più significativo del DM2, associato all'aumento dell'obesità, alla riduzione dell'attività fisica e all'invecchiamento della popolazione (1).

Per quanto riguarda la distribuzione globale per età infatti si può osservare come la minor prevalenza si ha per la fascia di età 20-24 anni (2,2% nel 2021) e la maggiore nella fascia 75-79 anni (24% nel 2021) confermando il continuo invecchiamento della popolazione, nonché l'avanzamento nell'efficacia dei trattamenti del diabete che riducendone la mortalità ne aumenta la prevalenza. Per quanto riguarda la prevalenza fra i due sessi mondiale, essa è leggermente minore nella donna rispetto all'uomo nella fascia di età 20-79 anni (10,25 vs 10,8% nel 2021). Considerando invece la distribuzione per paese, la prevalenza più alta nel 2021 si ha in Pakistan (30,8%), seguito dalla Polinesia Francese (25,2%) e Kuwait (24,9%).

Prendendo in considerazione l'Europa, si osserva una prevalenza del 9,2% nel 2021 con 61 milioni di persone affette da diabete. Anche in questo caso, l'IDF stima un aumento della prevalenza entro il 2045 fino al 13%. L'Europa risulta inoltre essere la zona con il maggior numero di bambini e adolescenti affetti da diabete mellito di tipo 1 (295 000) con l'incidenza annua più alta, 31 000 nuovi casi per anno (1,7).

Nel 2022 si sono registrati 8,75 milioni di soggetti affetti da diabete di tipo 1 a livello globale, di cui un quinto vive in paesi a basso reddito. Il 17% dei soggetti affetti da diabete di tipo 1 ha meno di 20 anni, il 64% ha fra i 20 e i 59 anni e il 19,9% ha più di 60 anni (9). Globalmente nel 2022 l'età media del soggetto con diabete di tipo 1 è di 40 anni. Nel 2022 si sono registrati 530 000 nuovi casi di diabete di tipo 1 di cui 201 000 (38%) in soggetti con meno di 20 anni e 329 000 (62%) in pazienti con più di 20 anni (9).

Si riscontra inoltre una importante differenza per quanto riguarda l'aspettativa di vita del paziente con diabete di tipo 1, la quale risulta sopra i 70 anni nei paesi più abbienti in cui le cure sono maggiormente accessibili (fra cui l'Europa) e solo di 25 anni in alcuni paesi del Sud Est asiatico e dell'Africa, dove i trattamenti sono molto più limitati (9).

In generale l'aumento della prevalenza del diabete è da ricondurre all'aumento della aspettativa di vita che si è registrata negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi più abbienti, e al miglioramento delle tecniche di diagnosi e cura del diabete. Questi cambiamenti risultano evidenti se viene osservato come è cambiata l'incidenza di questa patologia nella popolazione mondiale. Infatti, all'aumento globale della prevalenza si associa una riduzione dell'incidenza, in particolare ben documentata per il DM1 e in parte per il DM2. Come mostrato dall'analisi condotta dall'IDF l'incidenza del diabete ha subito un aumento tra gli anni '90 e 2000 per poi ridursi o stabilizzarsi negli anni successivi fino al 2017 nelle popolazioni studiate. Si tratta però di dati principalmente studiati da popolazioni di paesi abbienti e che non tengono in considerazione i paesi emergenti (7).

In Italia dai dati raccolti dall'Istituto Superiore di Sanità emerge che la prevalenza del diabete cresce con l'età, risulta essere del 2% tra le persone con meno di 50 anni e sfiora il 9% fra quelle di 50-69 anni. È più frequente fra gli uomini che fra le donne (5,1% vs 4,2%), nelle fasce di popolazione socio-economicamente più svantaggiate per istruzione o condizioni economiche. Sfiora il 16% fra chi non ha alcun titolo di studio o al più la licenza elementare e raggiunge l'8% fra le persone con molte difficoltà economiche. Non c'è un ampio gradiente geografico tuttavia va segnalato che le prevalenze più alte di diabete si osservano in alcune regioni meridionali. Nel biennio 2020-2021, poco meno del 5% della popolazione adulta di 18-69 anni ha riferito una diagnosi di diabete, situazione sostanzialmente stabile dal 2008 (10). Per quanto riguarda il diabete di tipo 1 in Italia le persone affette sono circa 300 000 con una prevalenza di circa lo 0,5% (11).

Nonostante l'alta prevalenza mondiale di questa malattia, si stima che globalmente 240 milioni di diabetici non hanno mai avuto una diagnosi, quindi che circa un adulto su due non è a conoscenza della propria condizione. Questo è un problema

rilevante in quanto una diagnosi precoce permette di iniziare un trattamento che prevenga le complicanze diabetiche a lungo termine, andando quindi ad incidere sulla qualità di vita dei pazienti (7).

3.1.3. Diagnosi del diabete

La diagnosi di diabete è clinica e laboratoristica. Si basa sulla presenza di alterati valori di glicemia riscontrati in diversi test diagnostici. In particolare, si valutano:

- Il glucosio plasmatico a digiuno: diagnostico per valori superiori o uguali a 126 mg/dL;
- Il glucosio plasmatico in seguito alla somministrazione orale di 75g di glucosio: a 2 ore dalla somministrazione è indicativo di diabete per un valore superiore ai 200 mg/dL;
- Emoglobina glicata: rappresentativa della situazione glicemica dei 2-3 mesi precedenti, permette la diagnosi di diabete per valori superiori o uguali a 6,5% (1,2,7).

È importante tenere in considerazione che la risposta della glicemia alla somministrazione orale di glucosio e l'emoglobina glicata possono risentire di variabilità interindividuale e di popolazione (1,2,7).

Per poter far diagnosi di diabete bisogna distinguere se il paziente è sintomatico o meno al momento del test svolto. Nel caso in cui il paziente non presenti una sintomatologia specifica sono necessarie due misurazioni distinte per poter far diagnosi di diabete. In caso invece di un paziente sintomatico, ossia con segni di iperglicemia o in crisi iperglicemica, basta una singola misurazione del glucosio plasmatico con un valore maggiore o uguale a 200 per poter porre diagnosi di diabete (2).

Più nel dettaglio i sintomi caratteristici del paziente diabetico associati all'iperglicemia sono la poliuria, la polidipsia e la perdita di peso. Altri sintomi che sono tipici del paziente diabetico non adeguatamente trattato sono quelli della chetoacidosi diabetica, principale complicanza in acuto del diabete di tipo 1.

Una volta appurata la presenza di diabete, in base alle caratteristiche del paziente quali: l'età, i valori delle glicemie, l'eventuale positività degli autoanticorpi associata o meno alla presenza di altre malattie autoimmuni, la sintomatologia e l'eventuale analisi genetica ci si orienta verso la forma specifica di diabete.

3.1.4. Complicanze del diabete

Riuscire ad effettuare una precoce diagnosi di diabete è fondamentale per prevenire le complicanze a lungo tempo di questa patologia. Se l'iperglicemia viene mantenuta a lungo, o per una mancata diagnosi o per uno scarso controllo terapeutico, dopo circa 20 anni essa può comportare l'insorgenza di numerose complicanze (1,12). Queste si possono suddividere in due macro-categorie: le complicanze vascolari e quelle non vascolari. Le prime a loro volta comprendono differenti lesioni sia microvascolari, come la retinopatia, la neuropatia e la nefropatia che macrovascolari come la coronaropatia, le lesioni cerebrovascolari e le lesioni delle arterie periferiche (1,12). Le complicanze non vascolari invece comprendono le infezioni, le alterazioni cutanee e l'ipoacusia (1). Queste lesioni si possono riscontrare sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che di tipo 2 con l'unica differenza che il paziente con diabete di tipo 2 spesso resta asintomatico per molti anni prima di avere una diagnosi di diabete e potrebbe quindi presentare alla diagnosi già le complicanze. Inoltre, le complicanze microvascolari sono strettamente legate all'iperglicemia, mentre le macrovascolari risentono anche di altri fattori esterni al diabete come la presenza di ipertensione arteriosa o dislipidemia, soprattutto presenti nei pazienti con DM2 (1,12). I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia porta a danni microvascolari sono l'iperattivazione della via dei pioli e delle esosammine, l'aumento di formazione dei prodotti finali di glicosilazione avanzata, l'aumento dei ROS (*Reactive Oxygen Species*) e l'attivazione della protein chinasi C (12). Si tratta di meccanismi che portano allo sviluppo di danni nel giro di pochi decenni e che quindi è fondamentale prevenire garantendo un adeguato controllo della glicemia fin dalla diagnosi (12).

3.1.5. Trattamento del diabete mellito di tipo 1

Dato che la principale caratteristica del paziente con diabete mellito di tipo 1 è la mancanza totale o quasi di β cellule funzionanti, il trattamento si basa sulla somministrazione di insulina esogena. Un'adeguata gestione farmacologica del paziente diabetico permette di ridurre il rischio delle complicanze associate alla malattia e garantire un miglioramento dell'aspettativa di vita dei pazienti. Infatti, la deficienza di insulina è associata oltre all'iperglicemia e tutte le sue complicanze, anche a numerose alterazioni metaboliche come l'ipertrigliceridemia e la

chetoacidosi che possono mettere a rischio la vita del paziente (13). Il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ha dimostrato che un'intensa terapia insulinica con multiple iniezioni o l'infusione continua sottocutanea permette di ridurre il valore di emoglobina glicata del paziente e di migliorare gli outcome a lungo termine. La terapia insulinica è basata sul modello basal-bolus caratterizzata dalla somministrazione di insulina basale una o due volte al giorno associata all'iniezione di insulina rapida in concomitanza dei pasti (13). Questo schema permette di replicare il più verosimilmente possibile la funzionalità insulinica fisiologica: l'insulina basale con azione più prolungata nel tempo permette di controllare la glicemia notturna e a digiuno, mentre l'insulina rapida permette un adeguato controllo dei picchi glicemici postprandiali (13). Solitamente i pazienti necessitano di una dose di insulina quotidiana che varia tra lo 0,4 ad 1 unità/kg/giorno, di cui un 50% sotto forma di insulina basale e un 50% come rapida (13). Questa può variare poi in base a numerosi fattori come il tipo di pasto effettuato, l'età, lo stato di salute e di attività motoria del paziente.

Un passo avanti importante nel trattamento del paziente diabetico è stato fatto con l'introduzione di sistemi di monitoraggio della glicemia. Questi permettono di valutare i livelli glicemici del paziente in maniera puntuale o continua (in base al tipo di monitoraggio), di garantire un adeguato compenso e di fare aggiustamenti alla terapia al bisogno (14). Il monitoraggio puntuale della glicemia (*Blood Glucose Monitoring* – BGM) permette a tutti i pazienti diabetici di controllare i propri valori glicemici in qualsiasi momento della giornata. Il controllo viene effettuato tramite un glucometro, uno strumento in grado di leggere i valori di glicemia da un prelievo di sangue capillare. Il paziente quindi tramite un piccolo ago si punge la punta di un dito e raccoglie il sangue capillare su una striscia reattiva che verrà poi letta dallo strumento. Il paziente con diabete di tipo 1 deve ripetere questa operazione numerose volte durante la giornata per modulare la terapia insulinica in base ai pasti e le attività svolte ed evitare sia le iper che ipoglicemie. È importante considerare che le misurazioni così effettuate sono approssimative e possono essere influenzate da numerosi fattori come i livelli di ossigeno nel sangue, la sua temperatura e dalla quantità del campione di sangue utilizzato (14).

Il monitoraggio continuo del glucosio (*Continuous Glucose Monitoring* - CGM) è una tecnica di monitoraggio spesso utilizzata nei pazienti con diabete di tipo 1 che permette tramite un sensore sottocutaneo di valutare i valori di glucosio nel sangue

in maniera continuativa (14). Il sensore è collegato ad un dispositivo o allo *smartphone* del paziente al quale trasmette le glicemie registrate. È possibile così utilizzarlo per misurare la glicemia in qualsiasi momento. Oltre il CGM, un altro importante dispositivo che permette di controllare al meglio la glicemia del paziente è il microinfusore o pompa insulinica. Si tratta di un dispositivo che rilascia insulina rapida durante il corso della giornata per stabilizzare la glicemia in base ai valori del paziente (14). Esso è costituito da una parte contenente il *reservoir* d'insulina e un tubicino che tramite una cannula permette l'infusione del farmaco sottocute. Esistono anche dei modelli che non hanno il tubo e sono direttamente attaccati alla cute chiamate *patch pump* (15). Il microinfusore insulinico permette quindi una migliore gestione dell'insulina basale, ma il paziente deve comunque effettuare i boli post-prandiali.

Sono stati sviluppati poi dei sistemi integrati che permettono di unire la funzione del CGM a quella della pompa insulinica come *l'Automated insulin suspension systems* (AISS) e il sistema ad ansa chiusa ibrido avanzato (*Advanced Hybrid Closed Loop – AHCL*). Il primo è costituito dall'unione della pompa insulinica al sistema di CGM, per cui i livelli di insulina basale rilasciati dalla pompa variano in base ai valori registrati dal sensore. In base allo specifico tipo di sistema utilizzato, il rilascio di insulina si blocca in caso di ipoglicemia o aumenta in risposta ad un'iperglicemia. Il secondo invece, è un sofisticato sistema in cui il rilascio di insulina dalla pompa viene modulato tramite un algoritmo matematico che oltre ai valori di glicemia registrati in tempo reale dal sensore si basa anche su altri input come la quantità di carboidrati assunti dal paziente (16). Sono stati svolti vari studi con lo scopo di verificare l'efficacia di questa nuova tecnologia ed è stato dimostrato che questi sistemi integrati permettono un miglior controllo glicemico del paziente rispetto alle altre terapie (16).

3.2 Il trapianto di pancreas

Il trapianto di pancreas è ad oggi la terapia più efficace per ottenere l'insulino indipendenza nei pazienti diabetici di tipo 1. Infatti, i pazienti in terapia insulinica, a lungo tempo possono andare incontro alle complicanze vascolari della patologia per perdita di sensibilità verso il farmaco (17). Il trapianto di pancreas resta però un trattamento riservato ad una piccola sottopopolazione di pazienti diabetici dati i

rischi chirurgici associati e alla terapia immunosoppressiva da assumere a lungo termine (18).

Ad oggi le terapie chirurgiche del diabete consistono nel trapianto di pancreas in toto e nel trapianto di isole pancreatiche prelevate da donatore deceduto.

Il trapianto di isole pancreatiche è una tecnica sviluppata negli anni come alternativa al trapianto di pancreas in toto per cercare di evitare le principali problematiche legate al trapianto d'organo. Essendo quest'ultimo un intervento di chirurgia maggiore si associa a numerosi rischi e complicanze, soprattutto legate alla fragilità della componente esocrina del pancreas. Nonostante i numerosi vantaggi del trapianto di isole pancreatiche fino a qualche anno fa i risultati sono stati molto scadenti. Secondo il primo *International Islet Transplant Registry Report* solamente 8,2% dei pazienti che ha ricevuto un trapianto di insule tra il 1990 e il 1998 è rimasto insulino indipendente per più di un anno (17). Oggi grazie all'introduzione di nuove terapie immunosoppressive e al miglioramento della tecnica di isolamento cellulare e di trapianto questi dati sono migliorati e si è riaperto l'interesse verso questa tecnica. Secondo il report della *Collaborative Islet Transplant Registry* del 2022 la prevalenza di pazienti insulino indipendenti ad 1 anno dal trapianto è del 50% e si riduce solo dopo 5 anni (19).

Il trapianto di isole pancreatiche nel paziente con diabete di tipo 1 è un trapianto allogenico in cui le cellule vengono prelevate da un pancreas di donatore deceduto e processate in un centro attrezzato per l'isolamento delle cellule pancreatiche. Il pancreas del donatore viene digerito inizialmente dalla somministrazione intraduttale di collagenasi, successivamente la componente endocrina e esocrina vengono separate meccanicamente. La componente endocrina rimanente viene poi purificata per centrifugazione ed infine vengono isolate le isole pancreatiche che vengono poste in cultura per 36-72 ore prima di essere somministrate (20). Il prodotto finale viene trasferito in sacche da infusione sterili contenenti eparina che vengono poi infuse al paziente secondo gravità tramite cateterismo percutaneo della vena porta (21). Le principali problematiche associate a questa procedura sono il rischio di trombosi portale e di sanguinamento associati al metodo di infusione e l'impossibilità di effettuare biopsia sulle isole trapiantate, non potendo valutare direttamente la perdita di funzione del *graft* (20,21). Un altro limite di questa tipologia di trapianto consiste nella necessità di far assumere al paziente una terapia

immunosoppressiva a lungo termine, come in un trapianto di organo in toto. Per superare questa problematica, negli ultimi anni si sta sviluppando, ed è ancora oggetto di sperimentazione, la tecnica di trapianto di isole pancreatiche incapsulate. Si tratta di una metodica di trapianto di insule per la quale le isole pancreatiche isolate vengono avvolte in un involucro protettivo che permette di proteggerle dall'attacco del sistema immunitario dell'ospite senza necessità di assumere una terapia immunosoppressiva. Si tratta di involucri solitamente semi-permeabili inerti che permettono lo scambio di nutrienti, insulina, glucosio ed acqua prevenendo però l'ingresso di molecole di dimensioni maggiori come gli anticorpi o cellule del sistema immunitario e garantendo così la sopravvivenza del *graft* (22). Si possono dividere in microcapsulate se l'involucro viene realizzato intorno a ciascuna singola insula isolata o macrocapsulate se tutte le insule sono delimitate dallo stesso involucro (22)

Nonostante per anni il trapianto di isole pancreatiche non ha avuto gli stessi risultati rispetto al trapianto di pancreas, le prospettive per il futuro sembrano essere incoraggianti. Da studi recenti infatti è stato osservato come il trapianto di isole pancreatiche abbia in realtà un profilo di sicurezza maggiore rispetto al trapianto di pancreas isolato e che presenti risultati sovrapponibili al trapianto di pancreas isolato nei pazienti non uremici (23). Inoltre, l'introduzione e la progressione degli studi rispetto al trapianto di insule incapsulate sta migliorando ulteriormente le prospettive per il futuro.

Per quanto riguarda il trapianto di pancreas in toto, dal 1966 l'*International Pancreas Transplantation Registry* (IPTR) ha registrato oltre 63000 trapianti effettuati in tutto il mondo di cui più di 35000 negli USA (24). I risultati di questi trapianti sono nettamente migliorati negli anni, grazie al miglioramento della tecnica chirurgica e allo sviluppo di terapie immunosoppressive adeguate. Resta tuttora molto alto l'interesse verso questo tipo di trattamento in quanto è l'unico che più si avvicina ad una cura stabile e di successo per il diabete di tipo 1 (25).

Per quanto riguarda i numeri di trapianti in Italia ad oggi dal 1992 sono stati effettuati 1603 trapianti di pancreas, di cui 1221 combinati rene e pancreas (26). Nel 2022 sono stati effettuati 38 trapianti di cui 8 a Padova, con un calo rispetto al

2021 del 29,6% mantenendo comunque numeri molto più alti rispetto ai primi decenni di trapianti (26).

3.2.1. Cenni storici sul trapianto di pancreas

Nel 1962 William Kelly e Richard Lillehei dell'Università del Minnesota, iniziarono ad effettuare trapianti di reni e notarono una maggior difficoltà nell'eseguire i trapianti nei pazienti diabetici, in particolare se anche uremici. Cominciarono quindi, con il diabetologo Fredrick Goetz, a sviluppare l'idea che si potesse correggere il diabete con il trapianto del pancreas e che questo sarebbe servito a poter poi effettuare con più facilità il successivo trapianto di rene. Il 17 dicembre 1966 Kelly e Lillehei effettuarono il primo trapianto di pancreas della storia, trapiantando un segmento pancreatico, in particolare la coda e il corpo del pancreas, contemporaneamente ad un rene da donatore deceduto (27). La paziente trapiantata restò sei giorni insulino-indipendente, sviluppando però una pancreatite del *graft* per la quale fu espantata e morì 13 giorni dopo per un evento tromboembolico (27). Questo primo trapianto aprì le porte ad un decennio, fra gli anni '70 e '80, ricco di tentativi e studi per riuscire ad ottenere la risoluzione dell'iperglicemia dei pazienti diabetici tramite trapianto. I primi tentativi risultarono poco promettenti in quanto non si avevano a disposizione le adeguate terapie immunosoppressive e le conoscenze per trattare correttamente rigetti ed infezioni. Un importante punto di svolta si ebbe alla fine degli anni '70 con l'introduzione della ciclosporina come farmaco immunosoppressore nei pazienti trapiantati. La scoperta della ciclosporina associata all'organizzazione del primo incontro internazionale sul trapianto di pancreas, alla creazione del primo report dell'*International Pancreas Transplantation Registry* (IPTR) nel 1980 e la successiva istituzione dei *Spitzingsee meetings* nel 1982 permise di sviluppare nuove tecniche e miglioramenti per il trapianto di pancreas. In particolare, durante uno *Spitzingsee meeting*, si pensò di utilizzare invece di un segmento, l'intero blocco pancreatico-duodenale per il trapianto e di usare un'anastomosi duodeno-vescicale per i secreti del pancreas esocrino, tecnica che prevalse nei decenni successivi e che permise di effettuare trapianti con miglior risultati (27). Parallelamente un gruppo svedese sviluppò la tecnica di drenaggio enterico che negli anni ha poi quasi completamente sostituito il drenaggio vescicale per la notevole incidenza di complicanze associate a quest'ultimo come infezioni delle

vie urinarie, cistiti, uretriti, reflusso pancreatico ed ematuria (27). Ad oggi, in caso di DM1 complicato da nefropatia diabetica, il *gold standard* è il trapianto di pancreas e rene simultaneo con drenaggio enterico della componente esocrina (27).

3.2.2. Tipi di trapianto e indicazioni

Il pancreas è un organo dispari, localizzato in sede retroperitoneale, posteriormente allo stomaco e in contatto con il duodeno medialmente a livello della testa, con la milza lateralmente a livello della coda e anteriormente ai grossi vasi, aorta e vena porta. È un organo dalla duplice funzione, infatti è costituito da una componente esocrina che ne rappresenta la maggior parte e una componente endocrina. La prima, formata da acini, è responsabile della produzione di enzimi digestivi, ioni ed acqua che vengono secreti a livello duodenale tramite il dotto pancreatico principale. La componente endocrina invece è formata dalle isole di Langerhans a loro volta composte da cellule diverse con funzioni specifiche: le cellule β deputate alla produzione di insulina, le cellule α che secernono glucagone, le δ che producono somatostatina e le cellule che producono polipeptide pancreatico. Particolarmente rilevante per il trapianto è la vascolarizzazione dell'organo. Il pancreas riceve sangue dall'arteria pancreaticoduodenale superiore e inferiore, rami della splenica e la mesenterica superiore. Il drenaggio venoso invece è garantito da rami delle vene pancreaticoduodenali superiori e inferiori che poi sboccano in mesenterica superiore e successivamente in vena porta.

Il trapianto di pancreas può essere effettuato con metodi differenti:

- Trapianto di pancreas isolato (*pancreas transplant alone* - PTA);
- Trapianto combinato di rene-pancreas (*simultaneous pancreas and kidney transplant* - SPK);
- Trapianto di pancreas dopo trapianto di rene (*pancreas after kidney transplant* - PAK);
- Trapianto simultaneo di rene e pancreas con pancreas da donatore deceduto e rene da vivente (28).

La tecnica più utilizzata ad oggi è quella del trapianto combinato di rene e pancreas (SPK) (24). Le indicazioni a questo tipo di trapianto sono la presenza di diabete

mellito di tipo 1 con nefropatia diabetica in stadio terminale con $GFR < 20 \text{ mL/min}$ (25).

Il trapianto di pancreas isolato invece viene indicato in pazienti che presentano severe complicanze del diabete con frequenti ipoglicemie, anche inconsapevoli, chetoacidosi, una riduzione della qualità di vita o altre problematiche legate alla mancata *compliance* del paziente nel seguire adeguatamente la terapia insulinica (28). In questo caso si tratta di pazienti che hanno una funzionalità renale conservata e quindi, non uremici (25).

Con trapianto di pancreas dopo rene si intende invece quei trapianti di pancreas isolati effettuati in pazienti che precedentemente hanno ricevuto un trapianto di rene, sia da donatore cadavere che da vivente. Quest'intervento è indicato in quei pazienti che rientrano nei criteri per il trapianto isolato di pancreas e nei quali il rene precedentemente trapiantato è funzionante (25).

Dall'ultimo report dell'IPTR del 2022 emerge che dei trapianti effettuati a partire dal 1966 il 73,4% sono SPK, il 14,6% PAK, il 7,8% sono PTA e solo 0,5% sono trapianti simultanei di rene e pancreas dove il rene proviene da donatore vivente (24). Dal report emerge un'altra informazione importante relativa all'andamento dei trapianti di pancreas negli anni e mostra come i trapianti simultanei (SPK) sono la categoria che è cresciuta più velocemente fino al 2000 per poi andare incontro ad una lieve riduzione fino al 2015, quando la crescita è ripresa. Per quanto riguarda i trapianti isolati invece, i PAK sono aumentati fino al 2004 per poi diminuire, i PTA invece sono aumentati fino al 2005 e poi diminuiti. Ad oggi i trapianti simultanei restano il tipo di trapianto di pancreas più effettuato, rappresentando il 90% dei trapianti effettuati nel 2019, contro un 5% rappresentati dai trapianti isolati, PAK e PTA (24).

3.2.3. Valutazione d'idoneità dei candidati al trapianto di pancreas

Per poter candidare un paziente al trapianto di pancreas, oltre alle indicazioni suddette per gli specifici tipi di trapianto pancreatico, devono essere eseguiti degli accertamenti con lo scopo di identificare eventuali comorbidità non precedentemente diagnosticate correlate o meno al diabete, che potrebbero andare ad influire sul successo del trapianto stesso e/o sulla sopravvivenza del paziente (29). Inoltre, il paziente deve essere studiato dal punto di vista immunologico per poter effettuare il corretto match con il donatore. Deve essere effettuata una

dettagliata anamnesi del paziente, esame obiettivo ed adeguati esami di laboratorio. Tra le comorbidità ricercate, particolare attenzione dovrebbe essere posta verso le patologie cardiovascolari e la presenza di patologie vascolari periferiche.

Esistono delle controindicazioni, talvolta ancora oggetto di dibattito, che tuttavia impediscono di poter candidare il paziente al trapianto. Esse sono:

- Età: numerosi studi nel corso degli anni hanno cercato di delineare un limite di età oltre il quale non sussisteva nessun vantaggio per il paziente nell'effettuare il trapianto ma non è ancora stato raggiunta un accordo universalmente condiviso. In un'analisi del database della *United Network for Organ Sharing* (UNOS) sono stati valutati tutti i pazienti trapiantati fra il 1996 e il 2012 ed è emerso che i pazienti con più di 50 anni avevano una riduzione della sopravvivenza dell'organo e del paziente (30). A questi risultati però si oppongono multipli studi effettuati negli ultimi anni da singoli centri dai quali emerge che la sola età non dovrebbe essere un fattore di esclusione dal trapianto, in quanto sono stati dimostrati risultati in pazienti over 50 in termini di sopravvivenza del *graft* e del paziente simili a riceventi più giovani (31–33). A rinforzare questo concetto sono presenti anche i dati del report dell'IPTR del 2022, dai quali emerge che dal 1966 al 2020 si è assistito ad un importante incremento dei pazienti con più di 45 anni che nel periodo 1966-1985 rappresentavano solo 7% e nel periodo 2016-2020 rappresentavano il 41%, principalmente associato all'aumento dei riceventi con diabete mellito di tipo 2 (24).
- Diabete non insulino-dipendente: per poter effettuare un trapianto di pancreas è necessario che il paziente sia insulino deficiente, in quanto lo scopo del trapianto è quello di ripristinare la produzione di insulina endogena. Per valutare i pazienti che beneficino maggiormente del trapianto si considerano i quantitativi di insulina giornaliera necessaria e i livelli plasmatici di C-peptide (29). Pazienti con valori molto bassi di C-peptide o non rilevabili sono generalmente i candidati al trapianto di pancreas. Inoltre, è stato osservato che nei pazienti con necessità di alte dosi di insulina quotidiana (più di 1 unità/kg/die) è più difficile raggiungere valori normali

di glicemia post trapianto. Si sostiene che questo sia dovuto al fatto che il paziente sia anche insulino-resistente o che presenti anticorpi anti-insulinici che non permettono di avere una normalizzazione dei valori (29).

- **Indice di massa corporea:** il BMI massimo per cui può essere candidato il paziente cambia da centro a centro, ma non è indicato il trapianto per $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ (25,29). Sono stati effettuati studi negli ultimi decenni per capire l'impatto dell'obesità sul trapianto di pancreas giungendo alla conclusione che nonostante non sia possibile andare a stabilire un valore di BMI preciso per cui il paziente presenta *outcome* peggiori, l'obesità si associa ad un aumento statisticamente significativo delle complicanze post-trapianto e ad una riduzione della sopravvivenza del *graft* e del paziente stesso (34–36).
- **Patologia cardiopolmonare avanzata:** essa risulta essere uno degli aspetti da valutare più accuratamente in questo tipo di pazienti in quanto le patologie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte post trapianto (37). Per questo motivo tra gli accertamenti da effettuare prima dell'inserimento in lista trapianti è necessario assicurarsi che il paziente non presenti gravi patologie cardiache che precludono l'inserimento in lista, in particolare la presenza di patologia cardiaca con frazione di eiezione inferiore al 30%, una pressione sistolica dell'arteria polmonare superiore a 50mmHg o un test da sforzo positivo con patologia coronarica non correggibile (25). Queste condizioni infatti sono associate ad una bassa sopravvivenza post-trapianto. Per valutare il rischio cardiovascolare del paziente si considerano come prima cosa i fattori di rischio tradizionali e non. Fra i primi rientrano l'età, la dislipidemia, l'ipertensione, il tabagismo, la familiarità per patologie cardiovascolari e la presenza di patologia cardiovascolare già nota o una storia di rivascolarizzazione miocardica (37). Oltre a questi devono essere considerati anche altri fattori non classici, ma che nel paziente diabetico con nefropatia incidono sul successo del trapianto, ossia la durata del trattamento dialitico, l'entità della proteinuria, la presenza di disequilibri del calcio o la presenza di ipertrofia del ventricolo sinistro (37). I pazienti diabetici, in quanto tali sono generalmente considerati ad alto rischio

cardiovascolare dato l'accelerato processo aterosclerotico al quale sono soggetti (37). Nonostante ciò si può decidere in base al paziente se per la valutazione cardiologica sia necessario un cateterismo cardiaco, tecnica invasiva con mezzo di contrasto non esente da rischi soprattutto nel paziente con patologia renale cronica, o se è sufficiente un esame non invasivo come l'ecocardiogramma (37).

- Tabagismo: essa è una controindicazione assoluta nel forte fumatore (più di un pacchetto al giorno), ma anche nel fumatore moderato che presenta comorbidità legate al fumo (patologie cardiovascolari, cerebrovascolari, BPCO, storia di neoplasie) (38).
- Patologia vascolare periferica grave: essa è considerata una controindicazione al trapianto in quanto è un fattore di rischio pari alla coronaropatia, soprattutto nei pazienti con patologia renale cronica [(19)]. Inoltre, la presenza di aterosclerosi grave a livello iliaco può rendere l'atto chirurgico ancora più complesso e di difficile esecuzione (39).
- Disfunzione moderata-severa di altri organi oltre il rene: si intendono comorbidità importanti come cirrosi, ipertensione portale, patologia ostruttiva polmonare cronica avanzata, demenza o altre disfunzioni neurologiche importanti (38).
- Neoplasia attiva: la presenza di qualsiasi neoplasia attiva tranne neoplasie della cute diverse dal melanoma e neoplasia prostatica di basso grado, sono una controindicazione al trapianto (38).
- Infezione severa locale o sistemica: si tratta di una controindicazione limitata solo a quelle situazioni caratterizzate dall'impossibilità di controllare il processo infettivo. Ad oggi infatti pazienti con infezioni da HCV e HBV, un tempo considerati non trapiantabili, possono essere inseriti in lista se non ci sono segni di cirrosi, gli antigeni di superficie per l'epatite B (HbsAg) sono negativi e l'epatite C è stata adeguatamente trattata con la terapia antivirale (38). L'infezione da HIV è stata a lungo considerata una

controindicazione assoluta ai trapianti di organo in generale, vista la bassa aspettativa di vita di questi pazienti e i rischi dell'immunosoppressione post trapianto (40). Attualmente dati i progressi ottenuti nel trattamento della malattia da HIV, è possibile in caso di un'infezione controllata adeguatamente, trapiantare pazienti HIV positivi. In particolare, anche se sono stati registrati pochi casi di pazienti trapiantati di pancreas HIV positivi, la presenza di una conta di CD4>200, livelli di HIV RNA irrilevabili nel sangue e di un trattamento antiretrovirale iniziato da almeno 3 mesi, permette di effettuare il trapianto con buoni risultati. Resta fondamentale trovare il giusto equilibrio fra terapia antivirale e immunosoppressione associato ad uno stretto follow-up (40).

- Inadeguato supporto psicosociale: tutti i pazienti prima di essere immessi in lista devono eseguire una valutazione psicologica che ne certifichi la eleggibilità. È necessaria infatti la presenza di un sistema di supporto adeguato (38).
- Abuso di sostanze stupefacenti.
- Comorbidità psichiatrica severa non ben controllata.
- Lesioni croniche che non guariscono.
- Aspettativa di vita inferiore a 5 anni.

Per quanto riguarda la componente immunologica è fondamentale valutare il gruppo sanguigno del paziente che deve essere compatibile con quello del donatore ed effettuare una valutazione specifica per poter garantire la compatibilità donatore-ricevente. La valutazione comprende:

- Tipizzazione HLA: in tutti i riceventi è necessario eseguire la tipizzazione dei loci HLA-A, -B, -DRB1, -DQB1 oltre ad altri loci HLA se il paziente è sensibilizzato (HLA-C, DQA, DPA, DPB, DRB3/4/5) (41).
- Studio dello stato di pre-sensibilizzazione HLA: i pazienti in attesa di trapianto possono presentare anticorpi circolanti diretti contro molecole

HLA dovuti a precedenti immunizzazioni come trasfusioni, gravidanze e pregressi trapianti che possono compromettere la sopravvivenza dell'organo trapiantato. Risulta quindi importante andare a valutare il livello di sensibilizzazione del paziente nei confronti di molecole HLA. Questo viene stimato tramite il *Panel Reactive Antibody* (PRA) che definisce, da un punto di vista clinico, quale è la percentuale dei potenziali donatori riconosciuta dagli anticorpi anti-HLA presenti nel paziente (41).

- Crossmatch: consiste in una prova crociata donatore-ricevente eseguita prima del trapianto che permette di valutare direttamente la reattività del siero di un paziente nei confronti dei linfociti B e T di un potenziale donatore, solitamente dovuta alla presenza di anticorpi donatore specifici anti-HLA (41).

3.2.4. Valutazione d' idoneità dei donatori

La corretta selezione del donatore è fondamentale per minimizzare gli insuccessi tecnici e ottimizzare i risultati a lungo termine del trapianto di pancreas (42). I criteri di selezione dei donatori per il trapianto di pancreas sono molto più stringenti rispetto agli altri organi e si ha un alto tasso di scarto degli organi di donatori potenzialmente utilizzabili che vengono prelevati e che poi però non arrivano al trapianto (25,43). Questo perché il pancreas è un organo molto delicato che risente delle manipolazioni, che può venire danneggiato durante il prelievo e non poter essere più utilizzato per il trapianto. Per questo motivo è fondamentale avere chirurghi adeguatamente formati che possano prelevare gli organi in maniera corretta. Da un'analisi dello *Scientific Registry of Transplant Recipients* del 2013 è emerso che negli USA solamente nel 20% dei casi il pancreas viene prelevato e di questi ben il 30% viene scartato dopo il prelievo (43). L'organo può essere rifiutato per la presenza di una storia di abuso di alcol del donatore, una familiarità per diabete, alterazioni dei valori delle amilasi oppure per l'osservazione durante il prelievo di infiltrazione grassa o fibrosi che sono associate con lo sviluppo di pancreatiti da ripercussione post trapianto o altre complicanze (44).

Tutto questo comporta una riduzione molto significativa degli organi disponibili per il trapianto (42).

Le caratteristiche per le quali si può considerare ideale il donatore sono una donazione dopo morte cerebrale per una causa diversa da quella cerebrovascolare,

donatore di età compresa fra i 10 e il 40 anni e con un BMI inferiore a 27,5 kg/m² (45). Come conferma il report del 2022 del IPTR, indipendentemente dal tipo di trapianto effettuato, i fattori che influenzano maggiormente la sopravvivenza del pancreas sono le caratteristiche legate al donatore, in particolare l'età sopra i 30 anni e un tempo di ischemia fredda superiore alle 12 ore che aumentano significativamente il rischio di perdita del *graft* (24). Anche il BMI superiore a 30 kg/m² del donatore risulta essere associato ad un lieve aumento del rischio di perdita del *graft* nei trapianti combinati di rene e pancreas (24).

Come conseguenza dell'incremento dell'incidenza di donatori non standard e l'alto tasso di esclusione degli organi dei donatori, l'*Eurotransplant Pancreas Advisory Committee* ha introdotto nel 2009 il *Pre-Procurement Pancreas Suitability Score* (P-PASS) per ottimizzare l'allocazione degli organi in Europa (44,45). Questo score tiene in considerazione 9 parametri specifici del donatore che permettono di identificare i possibili organi prelevabili. Questi parametri comprendono: l'età, il BMI, la permanenza in terapia intensiva del donatore, la presenza di episodi di arresto cardiocircolatorio e i livelli plasmatici di sodio, amilasi, lipasi, adrenalina e dopamina (44,45). Il punteggio totale può variare tra i 9 e i 28 punti e tramite uno studio retrospettivo effettuato dall'*Eurotransplant* è emerso come i donatori con un P-PASS<17 avessero una probabilità 3 volte maggiore rispetto agli altri di essere selezionati per un prelievo di pancreas a scopo di trapianto (46). Nonostante sia stato creato con lo scopo di valutare l'utilizzo dell'organo nel donatore, in seguito alla sua introduzione, numerosi centri hanno iniziato ad utilizzarlo come score per valutare gli *outcome* del trapianto, con risultati contrastanti (45).

Il P-PASS è stato superato dall'introduzione nel 2010 del *Pancreas Donor Risk Index* (pDRI) che permette tramite un calcolo su varie caratteristiche del donatore di valutare i risultati del trapianto (44). In questo caso i parametri tenuti in considerazione sono sesso, età, etnia, BMI, altezza, causa di morte, donazione dopo morte cerebrale, creatinina sierica del donatore e il tempo di ischemia fredda del pancreas. Anche in questo caso si sono ottenuti risultati contrastanti rispetto all'utilità di questo score (44,47).

Esistono poche controindicazioni assolute alla donazione del pancreas. Esse sono le seguenti:

- Neoplasia attiva tranne quelle della cute con eccezione del melanoma e alcuni tumori cerebrali primari;

- Sepsis: infezioni localizzate anche se severe non rappresentano una controindicazione se lontane dal pancreas. Batteriemie non settiche invece non rappresentano una controindicazione.
- Donatori con diabete mellito di tipo 1 o con documentata insulino-deficienza (42).

Altre indicazioni, controindicazioni o fattori di rischio per l'outcome del trapianto pancreatico sono schematicamente esposte nella tabella sottostante (Tabella 1).

Tabella 1: Indicazioni, controindicazioni e fattori di rischio del donatore di pancreas (42).

INDICAZIONI	CONTROINDICAZIONI	FATTORI DI RISCHIO
Dichiarazione di morte cerebrale	Storia di diabete mellito	Numerose trasfusioni
Consenso informato	BMI >35 kg/m ²	Precedente splenectomia
6-60 anni (ideale 10-40)	Chirurgia pancreaticata progressa	Obesità lieve o moderata
Peso 25-120 kg (ideale 30-80)	Trauma pancreatico moderato-severo	Anomalie dell'arteria epatica
BMI <32 kg/m ² (ideale BMI<27,5 kg/m ²)	Pancreatite (acuta attiva o cronica)	Sierologia positiva per VDRL/RPR
Stabilità emodinamica con adeguata perfusione ed ossigenazione	Sepsi intra addominale	Prolungato tempo di degenza (>7giorni), prolungata permanenza in terapia intensiva (>3 giorni)
Assenza di neoplasie	Infezione attiva maggiore	Età donatore sopra i 45 anni
Assenza di infezioni o malattie trasmissibili	Abuso cronico di alcol	Causa di morte cardiovascolare o cerebrovascolare
Sierologia negativa	Storia recente di abuso di droghe per vie endovenosa	Lieve o moderata steatosi pancreaticata
Valori normali di emoglobina glicata	Storia di recenti comportamenti sessuali a rischio	Lieve o moderato edema pancreatico
Assenza di patologia parenchimale pancreaticata	Ipotensione o ipossia prolungata con danno d'organo	Instabilità emodinamica con necessità di vasopressina
	Aterosclerosi severa	Trauma pancreatico lieve
	Tempo di ischemia calda prolungato	Lieve o moderata aterosclerosi
	Steatosi pancreaticata importante	Ipertensione di lunga durata o mal controllata
	Edema pancreatico severo	Rialzo degli enzimi pancreatici
	Mancanza di competenze nel team di prelievo	

Come per i riceventi, anche nei donatori è fondamentale effettuare una valutazione immunologica. Deve essere eseguita la tipizzazione HLA e deve essere definito il gruppo sanguigno per il corretto match donatore-ricevente (41).

Se l'organo è trapiantabile si può procedere con il prelievo, durante il quale è necessario seguire alcune accortezze, in particolare:

- Ispezionare macroscopicamente l'organo per valutare se è trapiantabile;
- Identificare anomalie della vascolarizzazione che potrebbero controindicare al trapianto tenendo in considerazione che la presenza dell'arteria epatica destra che origina dall'arteria mesenterica superiore non è una controindicazione al prelievo dell'organo;
- Evitare traumatismi del pancreas durante il prelievo;
- Prelevare la biforcazione iliaca intatta (senza effettuare un'eccessiva trazione che può provocare la dissezione dell'intima) per la ricostruzione arteriosa al banco tra il *graft* Y iliaco e l'arteria splenica e mesenterica prelevate con il *graft* pancreatico (45).

3.2.5 Tecniche chirurgiche di trapianto

La tecnica chirurgica per il trapianto di pancreas non differisce in caso di PTA, PAK o SPK. Il trapianto si compone di tre momenti: il primo consiste nel prelievo dell'organo dal donatore, il secondo nella preparazione del *graft* al banco e la terza nell'impianto dell'organo nel ricevente.

Per quanto riguarda il prelievo, solitamente il pancreas viene prelevato *en bloc* con una porzione di duodeno e la milza, facendo attenzione a preservare l'arteria mesenterica superiore, l'arteria splenica e la vena porta. Viene prelevata anche la biforcazione dell'arteria iliaca comune del donatore per la creazione poi al banco di un *graft* ad Y per l'anastomosi arteriosa e può essere prelevata anche un segmento di vena iliaca per l'eventuale allungamento della vena porta prima del confezionamento dell'anastomosi venosa. Nella seconda fase quindi il pancreas viene preparato al banco (*back-table surgery*), in particolare per prima cosa viene rimossa la milza con attenzione a non danneggiare il parenchima pancreatico. Viene poi accorciato il moncone duodenale per poi proseguire con il suo affondamento. Viene inoltre mobilizzata la vena porta ed effettuata la ricostruzione vascolare

anastomizzando l'arteria splenica e l'arteria mesenterica superiore con anastomosi termino-terminale al *graft* ad Y iliaco del donatore, e quindi rispettivamente all'arteria iliaca interna ed esterna (48–50). In caso in cui la vena porta del ricevente fosse particolarmente corta si può effettuare un allungamento dell'anastomosi venosa utilizzando il *graft* iliaco venoso.

Passando alla terza fase, l'intervento viene eseguito effettuando una laparotomia mediana e il pancreas viene impiantato in sede eterotopica, generalmente in fossa iliaca destra. Se il paziente è sottoposto ad un SPK, il rene viene impiantato successivamente al pancreas per minimizzare il tempo di ischemia del *graft* pancreatico.

La prima anastomosi che viene effettuata è quella venosa. In particolare, esistono due principali tipi di drenaggio venoso: quello portale e quello sistemico. Nel caso del drenaggio portale, la vena porta del donatore viene anastomizzata alla vena mesenterica superiore con un'anastomosi termino-laterale permettendo di mantenere l'effetto fisiologico di primo passaggio epatico (*Figura 2*) (50). In caso del drenaggio sistemico invece, la vena porta del donatore viene anastomizzata termino-lateralmente a livello dei vasi iliaci (vena iliaca comune o esterna) o della vena cava inferiore (*Figura 3*). Per anni il drenaggio portale è stato considerato superiore a quello sistemico, sia perché ricostruisce più fisiologicamente l'anatomia ma anche perché si credeva che gli antigeni del *graft* sarebbero così giunti direttamente al fegato inducendo immunotolleranza (17,50). Ad oggi questa teoria non è confermata ed il drenaggio più utilizzato è quello sistemico (18).

Segue poi l'anastomosi arteriosa realizzata termino-lateralmente fra il *graft* ad Y iliaco, in particolare tra arteria iliaca comune del donatore e l'arteria iliaca comune o esterna del ricevente (50).

Anche per quanto riguarda il drenaggio della secrezione esocrina del pancreas sono presenti due principali opzioni: il drenaggio vescicale e il drenaggio enterico.

Per molti anni è stato preferito quello vescicale rispetto all'enterico per il minor numero di complicanze intra-operatorie associate e per la facilità del controllo della funzionalità del *graft* (8,25,29). In questo caso il duodeno del *graft* pancreatico viene anastomizzato alla vescica con anastomosi latero-laterale (*Figura 4*) (29). Si tratta di una tecnica sicura ma crea una condizione non fisiologica per cui a lungo tempo si sviluppano complicanze metaboliche ed urologiche che comportano in

molti casi la conversione verso il drenaggio enterico (8). La scelta del drenaggio enterico permette di mantenere l'anatomia ed ha praticamente sostituito ad oggi il drenaggio vescicale. In questo caso il duodeno del *graft* può venire anastomizzato tramite una duodeno-digiuno anastomosi latero-laterale o tramite un'anastomosi Roux-en-Y (*Figure 2,3*) o tramite una duodeno-ileo anastomosi latero-laterale a circa 100 cm dalla valvola ileocecale (50,51). Sono state sviluppate anche tecniche più moderne che prevedono l'anastomosi diretta del *graft* o allo stomaco o al duodeno con la necessità in questo ultimo caso di posizionare il pancreas in sede retroperitoneale (18).

In caso di SPK, una volta terminato il trapianto del pancreas viene effettuato l'impianto del *graft* renale. Questo viene solitamente posizionato in fossa iliaca di sinistra secondo la tecnica tradizionale del trapianto di rene con anastomosi vascolare ai vasi iliaci esterni e successiva uretero-cisto anastomosi (29).

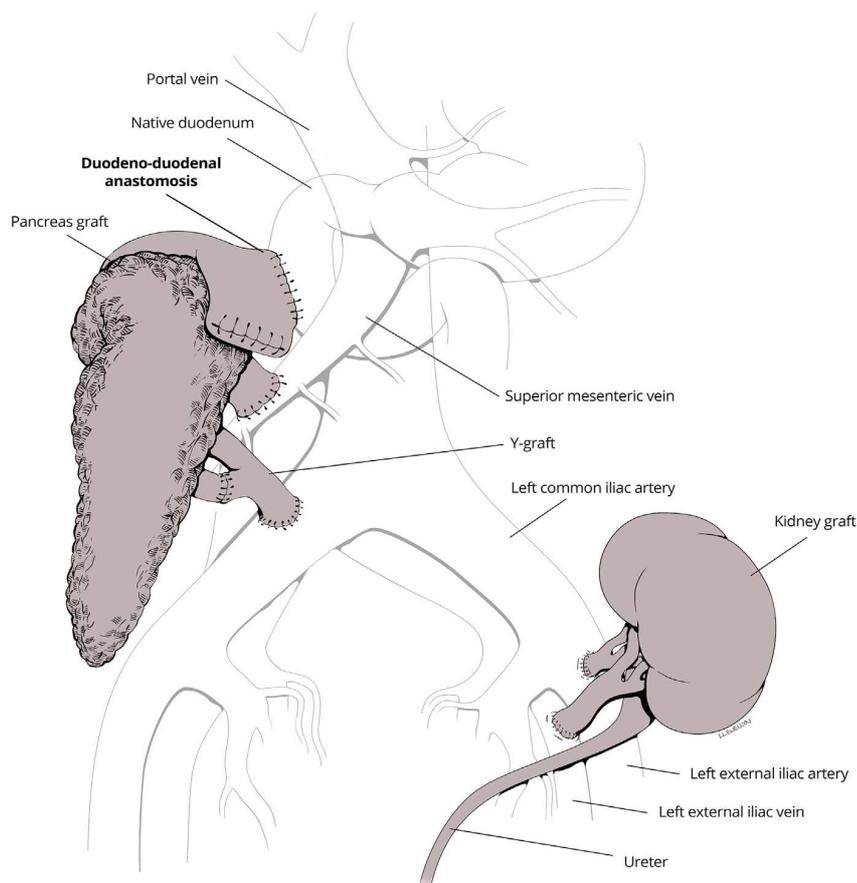


Figura 2: Rappresentazione del graft pancreatico e renale in caso di trapianto con drenaggio venoso portale e drenaggio esocrino enterico (50)

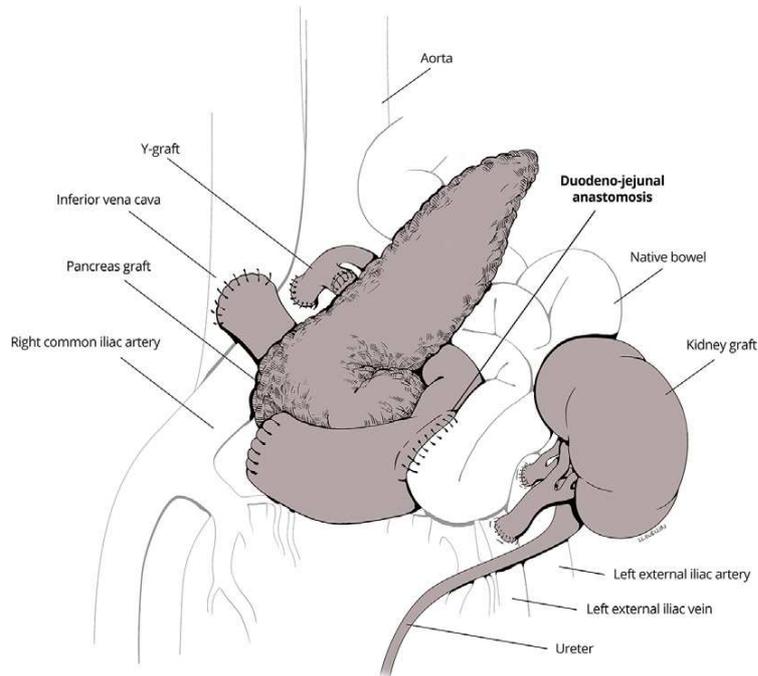


Figura 3: Rappresentazione del graft pancreatico e renale in caso di trapianto con drenaggio venoso sistemico e drenaggio esocrino enterico (50)

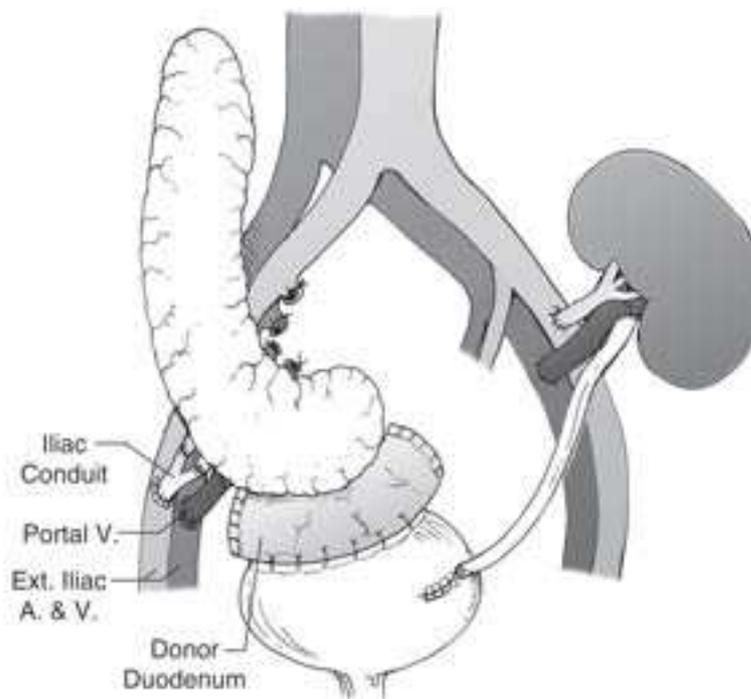


Figura 4: Rappresentazione del graft pancreatico e renale in caso di trapianto con drenaggio venoso portale e drenaggio esocrino vescicale (17)

L'innovazione più importante che è stata apportata per quanto riguarda la tecnica chirurgica consiste nella possibilità sviluppata da alcuni centri di riuscire a effettuare l'intervento per via laparoscopica e robotica. Questo permette di trasformare un intervento di chirurgia maggiore in un intervento minimamente invasivo con numerosi vantaggi, ma necessita di chirurghi adeguatamente formati e di un'alta organizzazione (18).

3.2.6. La terapia immunosoppressiva

Le terapie immunosoppressive sono in continuo cambiamento, con variazioni da centro a centro. Generalmente la terapia immunosoppressiva in caso di trapianto d'organo da donatore deceduto consta di due fasi: l'induzione, caratterizzata dall'utilizzo di farmaci biologici e il mantenimento, costituito invece da una combinazione di più farmaci immunosoppressivi con meccanismi d'azione differenti (18). L'obiettivo primario dell'immunosoppressione è quello di garantire un adeguato controllo del rigetto acuto nel paziente trapiantato minimizzando la tossicità dei farmaci che potrebbe comportare un danno agli organi trapiantati. È importante ricordare che i pazienti sottoposti a trapianto di pancreas rientrano fra i pazienti a più alto rischio immunologico, infatti il *graft* pancreatico tende ad andare incontro a rigetto acuto con più facilità rispetto ad altri trapianti (52). Nel 2019 si è tenuta la prima *World Consensus Conference on pancreas transplantation* durante la quale si è cercato di stabilire delle linee guida internazionali sul trapianto di pancreas, che sono state pubblicate poi nel 2021. In questo documento si delineano le principali indicazioni alla terapia immunosoppressiva post trapianto, sottolineando l'importanza della terapia d'induzione oltre al mantenimento (53).

Con terapia di induzione si intende una terapia immunosoppressiva intensa somministrata al paziente al momento del trapianto per prevenire il rischio di rigetto acuto ed indurre una tolleranza verso l'organo trapiantato (54). La terapia d'induzione permette anche di evitare alti dosaggi di terapia immunosoppressiva di mantenimento, riducendo il rischio di effetti collaterali relativi all'introduzione precoce di farmaci nefrotossici come ad esempio l'inibitore della calcineurina, farmaco più utilizzato nella terapia di mantenimento (54).

Secondo l'IPTR report del 2022 tra il 2016 e il 2020 la maggior parte dei pazienti trapiantati negli USA, indipendentemente dal tipo di trapianto, hanno ricevuto una terapia d'induzione. In particolare, fra i trapianti di pancreas isolato più del 89%

dei pazienti ha ricevuto una terapia d'induzione con siero antilinfocitario e nei trapianti combinati rene e pancreas l'83%. In una piccola percentuale sono stati utilizzati agenti non depletivi o una combinazione dei due e solo nel 9% dei SPK e in meno del 6% dei PTA i pazienti non hanno ricevuto nessuna terapia d'induzione (24).

Ad oggi gli esperti concordano che la terapia d'induzione sia associata a migliori risultati immunologici e che quindi è raccomandata (53). Il dibattito principale rimane relativo al tipo di terapia di induzione che deve essere somministrata. Si possono dividere due grandi categorie: terapia d'induzione con anticorpi mono o policlonali depletivi oppure con anticorpi non depletivi. Nella prima categoria rientrano la globulina anti-timocitica (ATG), policlonale, e l'anticorpo anti-CD52 (alemtuzumab), monoclonale. L'ATG viene ricavata dall'immunizzazione del siero equino o di coniglio verso i linfociti T umani, portando ad una deplezione dei linfociti T nel ricevente con incapacità da parte dell'organismo di attaccare l'organo trapiantato (54). Alemtuzumab invece è un anticorpo monoclonale che lega l'antigene di superficie CD-52 espresso dai linfociti T portando ad una loro deplezione (54). Tra gli anticorpi non depletivi invece sono presenti gli anticorpi anti-recettore dell'IL-2, basiliximab e daclizumab (55). Questi agiscono andando a bloccare il recettore per l'interleuchina 2, molecola implicata nell'attivazione dei linfociti T, inibendone quindi l'attività senza causarne una deplezione (54).

La terapia maggiormente utilizzata attualmente è quella a base di agenti depletivi, nonostante non ci siano solide evidenze scientifiche sulla sua superiorità rispetto agli anticorpi non depletivi (53).

La terapia di mantenimento invece viene somministrata con lo scopo di prevenire il rigetto acuto e la perdita dei *graft* nel lungo termine. La terapia di mantenimento è simile per tutti e tre i tipi di trapianti e si basa principalmente sull'utilizzo di un inibitore della calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), un antimetabolita (micofenolato) e corticosteroidi che viene inizialmente somministrato ad alte dosi e poi scalato (56). Queste tre sono le categorie di farmaci maggiormente utilizzati, ma le caratteristiche specifiche della terapia variano da centro a centro. La terapia di mantenimento viene iniziata subito dopo il trapianto e mantenuta

indeterminatamente, andando incontro però spesso a modifiche sia rispetto al dosaggio che ai farmaci usati.

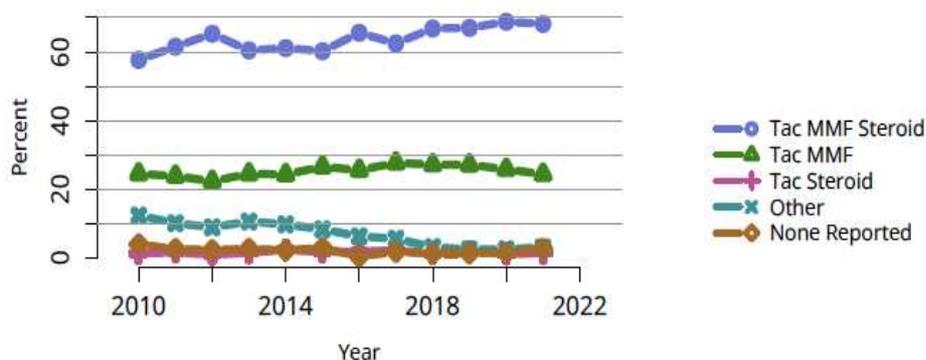
Gli inibitori della calcineurina agiscono andando a inibire la trascrizione dell'interleuchina 2 e altre interleuchine presenti nei linfociti T, comportando la soppressione di queste cellule e della loro funzione di attivatori per i linfociti B (57). Per quanto riguarda la scelta dell'inibitore della calcineurina, attualmente è da preferire l'utilizzo del tacrolimus rispetto alla ciclosporina in quanto il primo ha dimostrato migliori risultati in termini di sopravvivenza del pancreas, numero di rigetti acuti, nefrotossicità ed effetti collaterali (53). Il tacrolimus però presenta un effetto collaterale paradossale, ossia potenzialmente può portare ad intolleranza glucidica per tossicità verso le β cellule pancreatiche e insulino-resistenza (52). Anche se nel trapianto di pancreas in toto si ha un numero di β cellule che riesce a compensare adeguatamente questa tossicità, bisogna tenere in considerazione che il tacrolimus, soprattutto se associato ai corticosteroidi, è fra i fattori di rischio per lo sviluppo di diabete post trapianto (52).

L'antimetabolita invece agisce andando ad inibire la sintesi degli acidi nucleici e la proliferazione sia dei linfociti T che B (58). Si predilige l'utilizzo del micofenolato mofetile che in associazione ad un inibitore della calcineurina e ad uno steroide porta ad una riduzione del 40% dell'incidenza di rigetto acuto e a risultati immunologici migliori rispetto ad altre combinazioni, come quelle che prevedono l'utilizzo dell'azatioprina (53). Allo stesso tempo però questa combinazione di farmaci è associata anche ad una maggior tossicità gastrointestinale che può comportare la necessità di riduzione della dose e difficoltà nel mantenere un adeguato livello di immunosoppressione (52,53).

L'utilizzo dello steroide a lungo termine è molto variabile da centro a centro e non esistono delle linee guida relative alla dose e alla riduzione dello stesso (56). L'utilizzo prolungato di questa classe di farmaci può comportare l'insorgenza di intolleranza glucidica fino allo sviluppo di diabete post trapianto, per questo motivo molti centri tendono a ridurre precocemente la dose di steroide utilizzata e ad adoperare regimi senza lo steroide, lasciando soltanto una duplice terapia con tacrolimus e micofenolato oppure sostituendolo con inibitori di mTOR (sirolimus,

everolimus) (55). Dal report dell'IPTR del 2022 emerge che nel 30% di tutti i trapianti effettuati negli USA tra il 2016 e il 2020 non è stato utilizzato lo steroide nel lungo termine (24).

Nonostante la terapia così costituita ha permesso di ridurre drasticamente i casi di rigetto cellulare acuto, di aumentare la sopravvivenza del paziente e del *graft* ad 1 anno, la sopravvivenza a lungo termine non è molto cambiata in relazione agli effetti collaterali e alla tossicità dei farmaci immunosoppressori (55). La *Figura 5* mostra l'andamento dell'utilizzo dei vari farmaci immunosoppressivi negli Stati Uniti negli ultimi 10 anni (59).



OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report

Figura 5: terapia immunosoppressiva dal 2010 negli USA secondo l'OPTN. Tac, tacrolimus. MMF, tutti i farmaci con micofenolato (59).

3.2.7. Le complicanze chirurgiche post-operatorie

Il trapianto di pancreas consiste in un intervento chirurgico in cui si ha un alto rischio di mortalità e morbidità legate alla procedura chirurgica. Le complicanze post-chirurgiche infatti rappresentano una delle principali perdite del *graft*, seconde solo al rigetto (28). Le principali complicanze sono la trombosi del *graft*, le infezioni, le pancreatiti, le fistole anastomotiche e i sanguinamenti (25,48,49,60). All'epoca dei primi trapianti le complicanze chirurgiche rappresentavano fino al 25% delle perdite dei *graft* a livello mondiale (24,60). Con gli anni questa percentuale è diminuita grazie ad una selezione più accurata del donatore, riducendo i tempi di ischemia fredda e migliorando le tecniche chirurgiche, in particolar modo quelle relative al drenaggio esocrino del pancreas. Secondo l'IPTR report del 2022 tra il 2016 e il 2020 le complicanze post-chirurgiche hanno

rappresentato tra il 5-7% delle perdite dei pancreas trapiantati (24). La principale complicanza post-chirurgica resta la trombosi del graft, seguita in ordine dalle pancreatiti, le infezioni, le fistole e le emorragie (48).

La trombosi rappresenta la principale causa non immunologica di perdita del pancreas trapiantato. Essa si può verificare sia a livello arterioso che venoso e può essere parziale o totale, una distinzione clinicamente rilevante. In caso di una trombosi parziale infatti si può mettere in atto un trattamento di tipo conservativo tramite terapia anticoagulante. Nel caso invece di una trombosi totale si ha sempre la perdita del pancreas con necessità di espianto dell'organo almeno che non venga intrapresa tempestivamente una trombolisi o una trombectomia (25,60,61). La maggior parte delle trombosi avvengono precocemente, nelle prime settimane post-operatorie e dovrebbero essere sospettate nel caso di dolore in corrispondenza del *graft*, iperglicemia, aumento delle amilasi o lipasi in caso di drenaggio enterico, oppure ematuria e riduzione delle amilasi urinarie in caso di drenaggio vescicale (48,49). L'eziologia della trombosi del graft pancreatico è multifattoriale. Sono stati riconosciuti dei fattori di rischio di cui alcuni legati al donatore come l'età avanzata, la morte cardio-cerebrovascolare, l'instabilità emodinamica marcata e numerosi tentativi di rianimazione per l'utilizzo importante di catecolamine associate. Altri fattori di rischio sono associati alla tecnica di prelievo del pancreas e alla sua manipolazione, essendo un organo molto delicato (60,61). La diagnosi è supportata dalle tecniche di imaging, in particolare l'ecocolordoppler, l'angiografico TC oppure viene riscontrata durante la relaparotomia esplorativa (60,61). Ad oggi grazie all'introduzione della terapia anticoagulante in fase peri-operatoria, con un basso dosaggio pre-operatoriamente (strategia utilizzata da alcuni centri) e poi continuata a dosaggio pieno nel post-operatorio, l'incidenza di questa complicanza è diminuita (24,25,60).

Un'altra complicanza post-chirurgica frequente consiste nella pancreatite. Essa si può riscontrare in una buona percentuale di pazienti, secondo alcuni studi fino ad un 35% dei casi (60,62) e si presenta con aumento delle amilasi sieriche, dolore addominale e febbre. Lo sviluppo di questa sintomatologia precocemente nel post-operatorio fa presupporre che l'origine della pancreatite sia da ricercare tra danni da ipossia, da manipolazione d'organo o danni da ischemia-riperfusion (49). Se

invece si manifesta a distanza di settimane dall'intervento si considera una pancreatite da reflusso, soprattutto nei pazienti con drenaggio vescicale (49,60). È fondamentale fare diagnosi differenziale con il rigetto dell'organo che si può manifestare con le stesse caratteristiche (62). L'entità della pancreatite può essere molto variabile ed è valutabile tramite tecniche di imaging, in particolare la TC. Il trattamento consiste nel digiuno, idratazione e nei casi di pancreatite necrotizzante può essere necessario un *debridement* chirurgico (60). Si tratta di una complicanza che spesso è autolimitante, ma deve essere riconosciuta e ben trattata in quanto può comportare la perdita del *graft* (49,60,62).

Il sanguinamento massivo rimane una delle indicazioni principali al reintervento post-trapianto. Quando si parla di sanguinamento è importante distinguere tre principali forme: il sanguinamento intraddominale, quello vescicale e quello enterico (60). Il sanguinamento intraddominale precoce è spesso associato alla chirurgia e può avvenire a livello del parenchima pancreatico in corrispondenza dell'arteria mesenterica superiore o della splenica e si può presentare con un quadro di emoperitoneo (60,62). È fondamentale identificare l'origine del sanguinamento e trattarlo in quanto potrebbe portare allo sviluppo di quadri più severi con sovrainfezioni che metterebbero a rischio la sopravvivenza del *graft* (60). Il sanguinamento gastrointestinale si manifesta principalmente nei primi giorni e settimane post-operatorie con melena ed è associato principalmente ai punti di sutura lungo l'anastomosi duodeno-digiunale. Altre fonti di sanguinamento gastrointestinale possono essere la presenza di un'ulcera duodenale, un'infezione duodenale o una duodenite (60). Il sanguinamento si manifesta con un calo di emoglobina, può essere anche autolimitante e se il paziente è stabile può bastare un ripristino dei livelli di emoglobina nel sangue. Se invece il paziente diventa instabile emodinamicamente o il sanguinamento è massivo, come in caso di una fistola artero-enterica, è necessario intervenire chirurgicamente e spesso prevede l'espianto del pancreas (60,62). Per quanto riguarda invece i sanguinamenti vescicali, essi si presentano nei pazienti con drenaggio vescicale della secrezione esocrina e si manifesta con ematuria, spesso autolimitante ma può essere un evento ricorrente che necessita di conversione al drenaggio enterico (60).

Altra complicanza post-operatoria è l'infezione, sia superficiale di ferita chirurgica che profonda come la sovrainfezione di raccolte intraddominali, ematomi o raccolte in caso di fistole enteriche anastomotiche. Entrambe possono essere prevenute con un'adeguata emostasi, attenzione chirurgica nella sutura del duodeno del graft pancreatico e nel confezionamento dell'anastomosi duodeno-ileale o duodeno-vescicale in associazione ad una adeguata terapia antibiotica peri operatoria (62). Le infezioni superficiali sono principalmente causate da batteri Gram positivi e si manifestano fino nel 50% dei pazienti. Si tratta di infezioni che vengono trattate localmente e con terapia antibiotica. Le infezioni intraddominali invece rappresentano dei quadri più severi che nonostante siano rari si associano ad una aumentata morbilità e mortalità per il paziente. La sintomatologia è molto simile a quella della fistola, essendo spesso ad essa strettamente correlate. Per la diagnosi è fondamentale l'ecografia o la TC addominale. Il trattamento dipende dalla gravità, in caso di un ascesso localizzato può bastare un drenaggio percutaneo, se invece l'infezione è diffusa è necessario un reintervento per *wash out* e trattamento chirurgico dell'eventuale fistola anastomotica associata (60,62).

Come affermato precedentemente, altra complicanza strettamente legata all'infezione è la fistola. Si tratta di una complicanza principalmente legata al drenaggio enterico della secrezione esocrina del pancreas che ad oggi grazie ai miglioramenti della tecnica chirurgica risulta essersi molto ridotta come incidenza (60). A scopo clinico e terapeutico è utile differenziale se il paziente che presenta la fistola ha subito un intervento con drenaggio enterico o vescicale. Nel caso del drenaggio enterico la fistola che si viene a creare è generalmente a livello dell'anastomosi entero-enterica e può comportare lo sviluppo precoce di peritonite e sepsi per fuoriuscita di materiale del tubo digerente (49,60,62). I pazienti manifestano una sintomatologia molto simile alla perforazione intestinale con dolore addominale, nausea, vomito, febbre, tachicardia, aumento dei leucociti e delle amilasi sieriche (62). La diagnosi viene supportata dall'imaging, in particolare dalla TC con contrasto e il trattamento varia a seconda della gravità del quadro addominale e radiologico. Può essere di tipo conservativo con digiuno e posizionamento di drenaggi percutanei in prossimità della fistola oppure consistere in una revisione chirurgica dell'anastomosi fino ad espanto dell'organo (49,60,62). Le fistole nei trapianti con drenaggio vescicale invece sono associate ad un minor

rischio di sviluppo di complicanze infettive e si associa ad una prognosi più favorevole. Solitamente le fistole in questo caso si manifestano più tardivamente e spesso il trattamento si limita al posizionamento di un catetere di Foley e solo in pochi casi è necessaria la conversione al drenaggio enterico (62).

Ultima complicanza chirurgica da tenere in considerazione è l'occlusione intestinale che può presentarsi in seguito alla formazione di aderenze post-chirurgiche, volvoli o per un'ernia interna (62). In questi casi i pazienti presentano il tipico quadro da occlusione intestinale con vomito, chiusura dell'alvo e dolore addominale. La radiografia può mettere in evidenza i livelli idroaerei e la TC confermare la diagnosi. È importante trattare precocemente un'occlusione intestinale in quanto nel caso si tratti di un'ernia interna o di un volvolo, se non trattati tempestivamente, possono portare ad ischemia intestinale ed infarto (62). Il trattamento è chirurgico e consiste nella lisi delle aderenze, nel ripristino della continuità intestinale, ed eventualmente nella resezione di tratti di anse intestinali con segni di ischemia avanzata.

3.2.8. Effetti a lungo termine del trapianto di pancreas

Le principali complicanze che si verificano nel lungo termine sono il rigetto d'organo e lo sviluppo di infezioni o neoplasie, legate alla terapia immunosoppressiva.

Grazie all'introduzione di un'adeguata terapia immunosoppressiva l'incidenza del rigetto acuto è enormemente diminuita e dal 2011 l'incidenza di perdita immunologica del *graft* si è ridotta all'1% (24). Il periodo più critico per il rigetto risulta essere il primo anno post trapianto, poi nel lungo termine si tratta di un'evenienza più rara, in particolare nel caso dei trapianti combinati rene-pancreas dove risulta più facile fare diagnosi di rigetto precocemente (24). Il sospetto di rigetto si presenta con alterazioni degli esami ematochimici come l'iperglicemia, un aumento dei livelli di lipasi e amilasi, alterazione dei livelli del C peptide o dell'emoglobina glicata, ma questi non possono essere utilizzati per avere una diagnosi di certezza di rigetto. Talvolta può essere presente dolore in fossa iliaca destra, associato ad aumento di consistenza alla palpazione del pancreas trapiantato. Anche l'imaging può aiutare nell'identificazione di un rigetto, ma la diagnosi di certezza si ha con la biopsia dell'organo (8,18,56).

In caso di SPK si può utilizzare l'andamento dei valori di creatinina sierica come indice di rigetto, ma è necessario tenere in considerazione che non sempre un rigetto del pancreas trapiantato si accompagna ad un rigetto del rene e viceversa (8,56). Nei pazienti con drenaggio vescicale invece può essere utile valutare i valori delle amilasi urinarie, considerando sempre che solo la biopsia è diagnostica (25). Il trattamento consiste in una terapia steroidea in boli o nella somministrazione di anticorpi antilinfocitari.

Oltre al rigetto, altre complicanze che possono presentarsi a lungo termine e che sono strettamente legate alla terapia immunosoppressiva sono lo sviluppo di infezioni e di neoplasie. Le infezioni possono essere sia batteriche che virali o fungine e possono concorrere alla perdita dell'organo trapiantato (18). Oltre alle infezioni comuni come da Epstein Barr Virus o Citomegalovirus contro i quali il soggetto immunodepresso non riesce a creare anticorpi, di particolare rilevanza è l'infezione da Polyoma virus (BK) che può indurre una severa nefropatia fino a risultare nella perdita del rene trapiantato (8). Nei pazienti che sono stati sottoposti a SPK o PAK è fondamentale ricercare routinariamente questo virus per trattarlo adeguatamente e prevenire la malattia renale associata all'infezione (8). Alcuni studi suggeriscono di ridurre il micofenolato e l'inibitore della calcineurina e introdurre la leflunomide per prevenire la riattivazione del BK (8).

Per quanto riguarda invece l'insorgenza di neoplasie maligne, i soggetti immunodepressi hanno un rischio aumentato rispetto alla popolazione sana di andare incontro allo sviluppo di neoplasia (8,18). Le neoplasie più frequenti sono sicuramente quelle della cute, seguite dai disordini linfoproliferativi (*Post Transplant Lymphoproliferative Disorders* - PTLD) (18). L'incidenza più alta di PTLD si ha fra i pazienti sottoposti ad un trapianto di pancreas isolato, probabilmente per la terapia immunosoppressiva più aggressiva alla quale sono sottoposti (8).

Il trapianto di pancreas permette di migliorare le complicanze a lungo termine del diabete. In particolare, è stato osservato come il trapianto porta ad un miglioramento sia delle complicanze microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) che delle macrovascolari con riduzione del rischio cardiovascolare (12).

Per quanto riguarda la retinopatia, la maggior parte dei pazienti che va incontro a trapianto presentano già la retinopatia e in questo caso il principale benefico tratto

dall'intervento è la stabilizzazione della patologia, con effetto di prevenzione secondaria rispetto ai cambiamenti della retina (8,18).

In merito alla nefropatia invece è necessario fare una distinzione fra danno strutturale causato dal diabete, ossia ispessimento della membrana di filtrazione glomerulare e espansione della matrice mesangiale, e danno funzionale del rene. È importante differenziare i pazienti sottoposti a trapianto isolato di pancreas da quelli che hanno ricevuto sia il trapianto di pancreas che di rene. Nel caso di pazienti sottoposti a SPK, le lesioni strutturali associate al diabete si possono presentare nel rene trapiantato già ad 1 o 2 anni dall'intervento, ma se si riesce a mantenere la glicemia in range i danni funzionali al rene e la perdita di funzione del *graft* per nefropatia diabetica si manifestano ad almeno 10 anni di distanza (63). Nel caso invece di pazienti sottoposti a trapianto di pancreas isolato, le lesioni diabetiche presenti a livello del rene possono andare incontro a regressione dopo almeno 5 anni dal trapianto con il mantenimento di valori normali di glicemia (8,28).

Per quanto riguarda la neuropatia invece il trapianto sembrerebbe da vari studi migliorare la conduzione nervosa, non tanto nel breve ma nel lungo termine, indipendentemente dal tipo di trapianto (8). In caso di neuropatie severe, i miglioramenti risultano meno eclatanti, considerando anche che tra i farmaci immunosoppressivi utilizzati sono presenti elementi neurotossici come gli inibitori della calcineurina che possono quindi contrastare i miglioramenti del trapianto (64).

Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare infine sono presenti numerosi studi rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto combinato, a differenza dei dati relativi ai trapianti isolati di pancreas che restano scarsi (18). È emerso negli anni che anche dopo il trapianto le patologie cardiovascolari restano la principale causa di morbilità e mortalità dei pazienti sia nell'immediato post-operatorio che a lungo termine. Per questo motivo riuscire ad effettuare un'adeguata selezione dei pazienti riceventi è fondamentale per ottimizzare i risultati (18). È stato osservato comunque un miglioramento rispetto alla funzionalità cardiaca e alle complicanze macrovascolari nei pazienti sottoposti a SPK, mentre non sono significativi i dati relativi ai miglioramenti delle patologie vascolari periferiche (18).

È facile comprendere quindi come in seguito al trapianto i pazienti manifestano un miglioramento della qualità della vita in generale, sia fisica che psichica (28).

4. SCOPO DELLA TESI

Lo scopo di questa tesi consiste nell'analizzare i 30 anni d'attività di trapianti di pancreas presso l'U.O.C Chirurgia dei Trapianti di Rene-Pancreas di Padova dal 1991 al 2022, valutando soprattutto i risultati a lungo termine dei 252 pazienti sottoposti a trapianto di pancreas. In particolare, sono stati analizzati i fattori che maggiormente hanno inciso sul successo del trapianto e come questi sono cambiati nel tempo; quali sono state le cause di perdita di funzione del *graft*; gli *outcome* dei pazienti sottoposti a ritrapianto di pancreas; quanto il trapianto ha inciso sulle complicanze croniche del diabete nel lungo termine e come ha cambiato la qualità di vita dei pazienti.

5. MATERIALI E METODI

5.1. Popolazione di studio

Questo elaborato costituisce uno studio retrospettivo che analizza i dati relativi ai trapianti di pancreas realizzati dal 1991 a Settembre 2022 presso il Centro di Padova.

Sono stati analizzati tutti i 252 trapianti di pancreas eseguiti in questo lasso temporale, sia considerando i trapianti di pancreas isolato (PAK e PTA) che quelli associati al trapianto di rene (SPK).

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica utilizzata dal Centro, il trapianto di pancreas è stato sempre effettuato posizionando il *graft* in fossa iliaca destra (e in fossa iliaca sinistra il *graft* renale in caso di SPK); l'anastomosi venosa è stata sempre eseguita in termino-laterale tra la vena porta del *graft* e la vena cava inferiore del ricevente con drenaggio quindi sistemico; l'anastomosi arteriosa è stata realizzata in termino-laterale tra il *graft* Y del donatore e l'arteria iliaca esterna o comune. Per quanto riguarda il drenaggio della porzione esocrina del *graft*, all'inizio dell'esperienza del Centro di Padova, i primi casi sono stati effettuati con drenaggio vescicale; a partire dal 1998 è diventata pratica standard del Centro quella di effettuare solo drenaggi enterici.

Sono stati raccolti dati rispetto ai donatori, ai riceventi, all'intervento chirurgico, rispetto al post-operatorio e al follow-up (con informazioni rispetto alla visita ad 1, 3, 6 mesi ed ogni anno successivo al trapianto).

I dati relativi ai donatori che sono stati raccolti sono: età, sesso, peso, altezza, BMI e causa di morte. Tutti i donatori selezionati sono deceduti per morte cerebrale.

Per il ricevente sono stati raccolti i dati relativi alle caratteristiche fisiologiche del paziente, ossia età, sesso, peso, altezza e BMI. Sono stati raccolti dati relativamente alla presenza di lesioni diabetiche prima del trapianto, ossia la presenza di retinopatia, neuropatia sia autonoma che periferica, macroangiopatia e lesioni da piede diabetico. Inoltre, è stato valutato lo stato di funzionalità renale dei riceventi pre-trapianto considerando se essi giungevano al trapianto come preemptive o in dialisi (peritoneale o emodialisi). In questo ultimo caso sono stati raccolti dati anche relativamente ai mesi di dialisi effettuati precedentemente al trapianto. Sempre

considerando l'anamnesi patologica del paziente sono stati raccolti dati anche relativamente alla presenza di altre comorbidità rilevanti come l'ipertensione, la coronaropatia, l'ipotensione ortostatica, la dislipidemia, l'obesità, l'ernia iatale, la celiachia, le patologie infiammatorie croniche intestinali, la diverticolosi, l'ipertiroidismo, l'ipotiroidismo, il gozzo, la depressione, l'epilessia, la cataratta, la cecità, il glaucoma, la storia remota di neoplasia, le connettivopatie e la presenza di disturbi dell'alimentazione.

Da un punto di vista immunologico sono stati inseriti nel dataset per ciascun paziente le informazioni relative alla presenza di autoanticorpi del diabete di tipo 1 (anti-GAD65, anti-IA2 e anti-insulina) e il grado di immunizzazione pre-trapianto (percentuale di PRA).

Per ciò che riguarda invece l'intervento chirurgico i dati che sono stati raccolti sono: tipo di trapianto effettuato (simultaneo o pancreas isolato), la data del trapianto, i tempi di ischemia fredda degli organi trapiantati (pancreas e rene), la tecnica di drenaggio esocrino del pancreas utilizzata e la necessità di trasfusioni.

Nel post-operatorio invece i dati considerati sono: lo sviluppo di complicanze post-chirurgiche, la terapia di induzione utilizzata, la necessità di trasfusioni durante la degenza, il ritardo di inizio di funzionalità d'organo (DGF per il rene), la terapia immunosoppressiva di mantenimento iniziata e la presenza di alterazioni all'angioTC eseguita nel post-operatorio.

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie sono stati raccolti dati rispetto alla presenza di: melena, ostruzione intestinale, trombosi, pancreatite, peritonite, fistola duodeno-digiunali, sanguinamento, deiscenza di anastomosi, perforazione intestinale, l'espianto ed alcune complicanze più rare come l'eviscerazione, la presenza di raccolte liquide in prossimità degli organi trapiantati, la perdita di funzionalità renale e le pielonefriti. L'espianto è un evento che è stato studiato più nel dettaglio raccogliendo dati anche rispetto alla data dell'espianto, rispetto a quale organo è stato espantato e cosa ha portato alla sua perdita.

In riferimento all'angioTC sono state raccolte le informazioni rispetto alla presenza di alterazioni riscontrate durante l'esame eseguito, in particolare rispetto alla presenza di trombosi venosa del *graft* pancreatico, trombosi arteriosa del pancreas, parziale mancanza di vascolarizzazione del rene, stenosi dell'arteria renale e deiscenza dell'anastomosi.

Per quanto riguarda il follow-up invece i dati raccolti riguardano lo stato di funzionalità degli organi, lo stato di sopravvivenza del paziente e l'eventuale causa di morte, la terapia immunosoppressiva di mantenimento negli anni e lo sviluppo di complicanze a lungo termine sia diabetiche che non. Per quanto riguarda la funzionalità degli organi, questa è stata valutata in base alla necessità e al tempo di ripresa della terapia insulinica come indice di perdita di funzionalità pancreatica o all'inizio della dialisi in caso di perdita di funzionalità del rene trapiantato. I dati relativi allo sviluppo di complicanze diabetiche dopo il trapianto comprendono il numero di MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*), l'eventuale evoluzione della retinopatia diabetica e lo sviluppo di lesioni da piede diabetico. Riguardo ai MACE si sono considerati il numero di eventi avuti da ciascun paziente e il tipo di evento (ictus o IMA). Le complicanze a lungo termine non legate al diabete che sono state considerate sono: lo sviluppo di rigetto acuto e di neoplasie. Relativamente al rigetto si sono raccolti i dati rispetto al numero di eventi del paziente, se il paziente è stato trattato e con quali strategie farmacologiche (ATG e/o boli steroidei). I dati sono stati raccolti e gestiti utilizzando il foglio elettronico di Excel.

5.2. Analisi statistica

Per l'analisi statistica i dati categorici sono stati calcolati come frequenze assolute e percentuali. Per le variabili continue sono state calcolate misure di tendenza centrale (mediana) e di variabilità (range interquartile). Per le analisi univariate sono stati utilizzati Wilcoxon rank sum test, Pearson's Chi-squared test e Fisher's exact test. Le curve di sopravvivenza sono state ottenute utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Per valutare l'influenza dei fattori di rischio sono state utilizzate la Tutti i test sono stati considerati statisticamente significativi con un p-value <0.05. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il software RStudio v1.4 (RStudio Team, 2020).

6. RISULTATI

6.1. Descrizione del campione

Considerando il periodo di attività di trapianti di pancreas del Centro di Padova da Luglio 1991 a Settembre 2022, sono stati analizzati i dati relativi a 252 pazienti trapiantati. Per studiare meglio questo lungo periodo temporale i pazienti sono stati divisi in due ere di 15 anni ciascuna per tutte le analisi descrittive eseguite. La prima era comprende i pazienti trapiantati dal Luglio 1991 al Novembre 2006 e la seconda comprende i pazienti trapiantati da Gennaio 2007 fino a Settembre 2022. Nella prima era sono stati eseguiti 92 (37%) trapianti, nella seconda invece ne sono stati realizzati 160 (63%). Di questi nel primo periodo 7 (7.6%) erano pancreas isolati e 85 (92.4%) erano SPK. Nel secondo invece 8 (5%) erano pancreas isolati e 152 (95%) erano SPK. Dei pancreas isolati, nel primo periodo sono stati effettuati 4 (4.3%) PAK in pazienti che erano stati precedentemente sottoposti ad un SPK con successivo espianto del *graft* pancreatico e 3 (3.3%) erano PTA. Anche nel secondo periodo, degli 8 pancreas isolati, 5 (3%) erano PAK in pazienti che erano stati precedentemente sottoposti ad un SPK con successivo espianto del *graft* pancreatico e 3 (2%) effettivamente PTA. Visto l'esiguo numero di PTA e PAK eseguiti, queste due categorie per l'analisi statistica sono state raggruppate sotto la stessa variabile, trapianto di pancreas isolato (PI) a differenza di quello che si riscontra solitamente in letteratura.

Considerando tutti i trapianti eseguiti 242 (96%) erano primi trapianti e 10 (4%) ritrapianti. Dei 10 ritrapianti, 4 (40%) sono stati eseguiti fra il 1991 e il 2006 e 6 (60%) fra il 2007 e il 2022.

6.2. Descrizione dei donatori

Per quanto riguarda le caratteristiche dei donatori è emerso che la mediana dell'età dei donatori nel primo periodo risultava di 28 anni (IQR 20, 36) e nel secondo di 29 anni (IQR 22, 38). Nella prima era i donatori erano 65 (72%) maschi e 25 (28%) femmine, mentre nella seconda erano 86 (54%) maschi e 72 (46%) femmine. La mediana del BMI dei donatori nel periodo 1991-2006 era di 23.9 kg/m² (IQR 22.5, 25.7) mentre nel periodo 2007-2022 risultava di 23.4 kg/m² (IQR 21.5, 25.4). Fra le cause di morte del donatore è emerso che nel primo periodo 22 (24%) erano

deceduti per un danno vascolare cerebrale, 56 (61%) per trauma cranico e 14 (15%) per altre cause. Nel secondo periodo invece 81 (51%) erano deceduti per un danno vascolare cerebrale, 71 (44%) per un trauma cranico e 8 (5%) per altre cause.

6.3. Descrizione del ricevente

Relativamente alle caratteristiche fisiologiche del ricevente sono emersi i seguenti risultati. L'età mediana era di 41 anni (IQR 34, 47) nella prima era, mentre è risultata di 43 anni (IQR 36, 48) nella seconda era. Dividendo i riceventi in due sottopopolazioni, coloro che avevano meno di 45 anni e coloro che ne avevano di più (*Figura 6*), è risultato che nel primo periodo i pazienti trapiantati con più di 45 erano 27 (29%) con un'età mediana di 50 anni (IQR 49, 52.5) e nel secondo periodo i pazienti con più di 45 anni erano 60 (38%) con un'età mediana di 51 anni (IQR 48, 55.3).

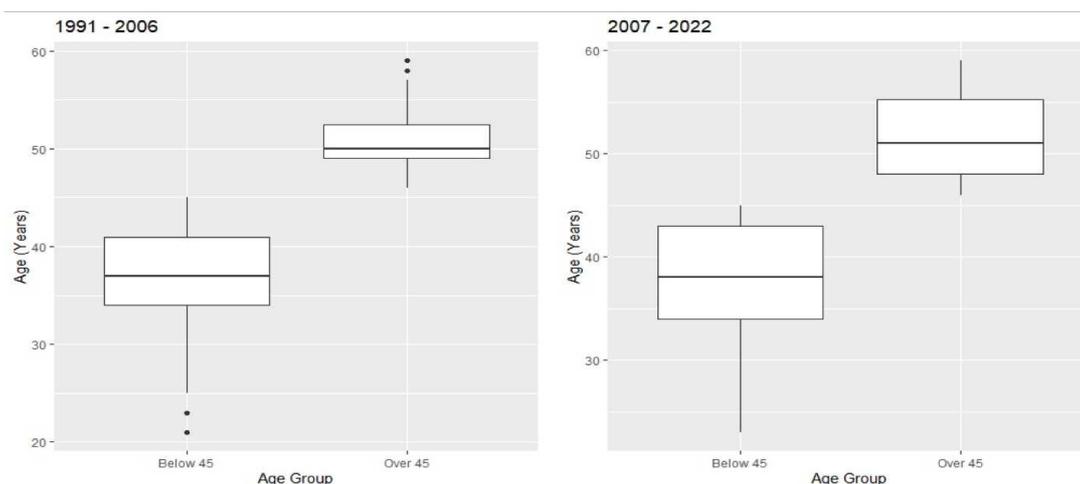


Figura 6: Distribuzione dell'età dei riceventi nelle due ere. Nel box sono rappresentati I, III interquartile e la mediana.

Dei riceventi nel primo periodo (1991-2006) 33 (36%) erano femmine e 59 (64%) maschi, nel secondo periodo (2007-2022) invece sono state trapiantate 70 (44%) femmine e 89 (56%) maschi. Per quanto riguarda il BMI del ricevente (*Figura 7*) è emerso che nella prima era la mediana di BMI era di 23 kg/m² (IQR 21.5, 24.8) e nella seconda di 22.9 kg/m² (IQR 20.8, 25.5).

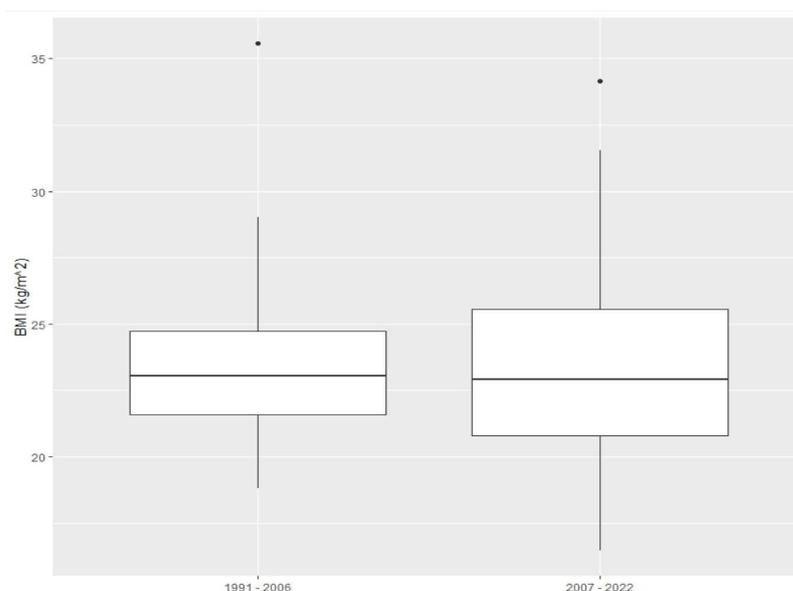


Figura 6: distribuzione del BMI dei riceventi. Nel box sono rappresentati I; III interquartile e mediana. Gli outlier sono rappresentati da dei punti.

Analizzando la presenza di lesioni diabetiche precedenti al trapianto è emerso che nella prima era i pazienti che presentavano suddette complicanze erano 72 (78%) e di questi 71 (99%) presentava una retinopatia, 34 (37%) una neuropatia periferica, 19 (26%) una neuropatia autonoma, 9 (13%) lesioni macrovascolari e 7 (8%) lesioni da piede diabetico. Nella seconda era invece i pazienti con lesioni diabetiche prima del trapianto erano 144 (90%) e di questi 141 (98%) presentava una retinopatia, 91 (63%) una neuropatia periferica, 42 (29%) una neuropatia autonoma, 31 (22%) lesioni macrovascolari e 16 (11%) lesioni da piede diabetico.

Fra tutti i pazienti trapiantati nella prima era 23 (25%) sono arrivati al trapianto in condizione preemptive e 69 (75%) avevano già iniziato un trattamento dialitico. Fra questi 51 (55%) erano in emodialisi e 18 (20%) in dialisi peritoneale. La mediana dei mesi di dialisi effettuati prima del trapianto era di 18 mesi (IQR 12, 35). Considerando invece i pazienti trapiantati nella seconda era, 37 (23 %) sono arrivati al trapianto come preemptive e 123 (77%) avevano già iniziato un trattamento dialitico. Fra questi 93 (58%) erano in emodialisi e 30 (19%) in dialisi peritoneale. La mediana dei mesi di dialisi effettuati prima del trapianto era di 21 mesi (IQR 12, 36).

Per quanto riguarda le comorbidità presenti prima del trapianto, nel primo periodo 37 (40%) pazienti le presentavano e in particolare 25 (27%) erano ipertesi, 5 (5%) presentavano una coronaropatia severa con necessità di trattamento prima del trapianto, 13 (14%) presentavano altre comorbidità. Nel secondo periodo invece i pazienti con comorbidità erano 91 (57%) e in particolare 62 (39%) erano ipertesi, 11 (7%) una coronaropatia, 11 (7%) avevano una dislipidemia, 6 (4%) presentavano una malattia celiaca e 27 (17%) presentavano altre comorbidità.

Dei riceventi è stata valutata la presenza di autoanticorpi tipici del diabete ed è emerso che nel periodo 1991-2006 solo 7 (13%) pazienti presentavano positività agli auto-anticorpi, mentre nel secondo periodo, 48 (31%) pazienti erano positivi.

Per quanto riguarda infine il Panel of Reactive Antibodies (PRA) è emerso che nel primo periodo 77 (84%) pazienti avevano un valore di PRA compreso fra 0-20%, 4 (4%) aveva un valore compreso tra 20-60%. Nel secondo periodo invece 151 (94%) pazienti avevano un valore fra lo 0-20%. Nessuno nella seconda era aveva valori superiori al PRA >20%.

La tabella alla pagina seguente (*Tabella 2*) mostra le principali caratteristiche analizzate rispetto al donatore e al ricevente divisi per ere.

Tabella 2: principali caratteristiche del donatore e del ricevente divise nelle due ere.

Caratteristica	N	1991 - 2006 N = 92 (37%)	2007 -2022 N = 160 (63%)	p-value
Età del donatore	248	28 (20, 36)	29 (22, 38)	0.32
Missing	2		2	
Sesso del donatore	248			0.006
Maschio		65 (72%)	86 (54%)	
Femmina		25 (28%)	72 (46%)	
Missing	2		2	
BMI del donatore (kg/m ²)	229	23.88 (22.5, 25.7)	23.44 (21.5, 25.4)	0.16
Missing	12		11	
Causa di morte del donatore	252			<0.001
Cerebro vascolare		22 (24%)	81 (51%)	
Trauma cranico		56 (61%)	71 (44%)	
Altro		14 (15%)	8 (5%)	
Età del ricevente	251	41 (34, 47)	43 (36, 48)	0.11
Missing	0		1	
Sesso del ricevente	251			0.21

Caratteristica	N	1991 - 2006 N = 92 (37%)	2007 -2022 N = 160 (63%)	p-value
Maschio		59 (64%)	89 (56%)	
Femmina		33 (36%)	70 (44%)	
Missing		0	1	
BMI del ricevente	221	23.0 (21.5, 24.8)	22.9 (20.8, 25.5)	0.78
Missing		21	10	
Tipo di dialisi	252			0.72
Pre-emptive		23 (25%)	37 (23%)	
Emodialisi		51 (55%)	93 (58%)	
Dialisi peritoneale		18 (20%)	30 (19%)	
Tempo d'ischemia fredda del pancreas (min)	248	540 (480, 600)	505 (461, 560)	0.011
Missing		2	2	
Terapia di induzione	250			<0.001
ATG		29 (31.9%)	117 (74%)	
Basiliximab		16 (17.6%)	42 (26%)	
Nessuna induzione		46 (50.5%)	0 (0%)	
missing		1	1	
Drenaggio esocrino del pancreas	252			<0.001
Enterico		68 (74%)	160 (100%)	
Vescicale		24 (26%)	0 (0%)	
Numero di rigetti	248			0.012
Nessuno		57 (63%)	126 (80%)	
1		27 (30%)	26 (17%)	
≥ 2		7 (7.7%)	5 (3.1%)	
Missing		1	3	

¹ Median (IQR); n (%)
² Wilcoxon rank sum test;
 Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

La tabella sottostante (*Tabella 3*) riassume invece le principali caratteristiche della popolazione studiata, suddivisa in base al tipo di trapianto effettuato: PI o SPK. Non sussistono differenze rispetto alle caratteristiche considerate nella Tabella 2, dove sono divise in base all'era del trapianto. L'unico dato che è risultato significativo è il tipo di drenaggio esocrino del pancreas utilizzato. In particolare, è risultato che il drenaggio enterico era la tecnica maggiormente utilizzata in caso di trapianti di pancreas isolato, associato al fatto che la maggior parte di questi tipi di trapianto sono stati effettuati dopo il 1998, anno in cui il Centro di Padova è passato dall'utilizzare il drenaggio vescicale a quello enterico.

Tabella 3: Caratteristiche relative al donatore e al ricevente. PI, Pancreas Isolato. SPK, Simultaneous Pancreas and kidney. ATG, globuline antitimocitiche.

Caratteristica	PI N = 15 (6.0%)	SPK N = 237 (94%)	p-value
Età del donatore	22 (19, 34)	29 (21, 37)	0.21
Missing	1	3	
Sesso del donatore			0.79
Maschio	9 (64%)	142 (61%)	
Femmina	5 (36%)	92 (39%)	
Missing	1	3	
BMI del donatore (kg/m ²)	22.04 (20.96, 26.12)	23.53 (21.91, 25.54)	0.27
Missing	2	21	
Causa di morte del donatore			0.79
Cerebro vascolare	5 (33%)	98 (41%)	
Trauma cranico	9 (60%)	118 (50%)	
Altro	1 (6.7%)	21 (8.7%)	
Età del ricevente	39 (34, 48)	42 (35, 48)	0.46
Missing	0	1	
Sesso del ricevente			0.65
Maschio	8 (53%)	140 (59%)	
Femmina	7 (47%)	96 (41%)	
Missing	0	1	
BMI del ricevente	23.0 (21.6, 24.9)	23.0 (21.0, 25.5)	0.82
Missing	4	27	
Tipo di dialisi			-
Pre-emptive	-	48 (20%)	
Emodialisi	-	141 (59.3%)	
Dialisi peritoneale	-	48 (19.8%)	
Tempo d'ischemia fredda del pancreas (min)	530 (500, 585)	510 (480, 586)	0.47
Missing	1	3	
Terapia di induzione			0.11
ATG	12 (80%)	134 (57%)	
No induzione	3 (20%)	43 (18%)	
Basiliximab	0 (0%)	58 (25%)	
Missing	0	2	
Drenaggio esocrino del pancreas			0.045
Enterico	11 (73.3%)	217 (91.6%)	
Vescicale	4 (26.7%)	20 (8.4%)	
Rigetto			
No	8 (53%)	175 (75%)	0.054
Si			
Nessuno			
1	5 (33%)	48 (21%)	
> 1	2 (13.4%)	10 (4.3%)	
Missing	0	4	

¹ Median (IQR); n (%)

² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

³ False discovery rate correction for multiple testing

6.4. Descrizione dei dati relativi all'intervento chirurgico

Per quanto riguarda i tempi di ischemia fredda degli organi trapiantati è emerso che nel periodo, dal 1991 al 2006, la mediana del tempo di ischemia fredda per il pancreas era di 540 minuti (IQR 480, 600) e per il rene era di 660 minuti (IQR 600, 743). Nel secondo periodo (2007-2022) invece la mediana del tempo di ischemia fredda per il pancreas era di 505 minuti (IQR 461, 560) e per il rene era di 620 minuti (IQR 560, 660).

Dei pazienti trapiantati nella prima era, 68 (74%) hanno ricevuto un drenaggio enterico della componente esocrina del pancreas e 24 (26%) un drenaggio vescicale. Di questi ultimi 4 (16.7%) sono andati incontro a intervento di conversione dal drenaggio vescicale verso il drenaggio enterico. Tutti i pazienti della seconda era invece hanno eseguito il trapianto con il drenaggio enterico del pancreas (*Figura 8*)

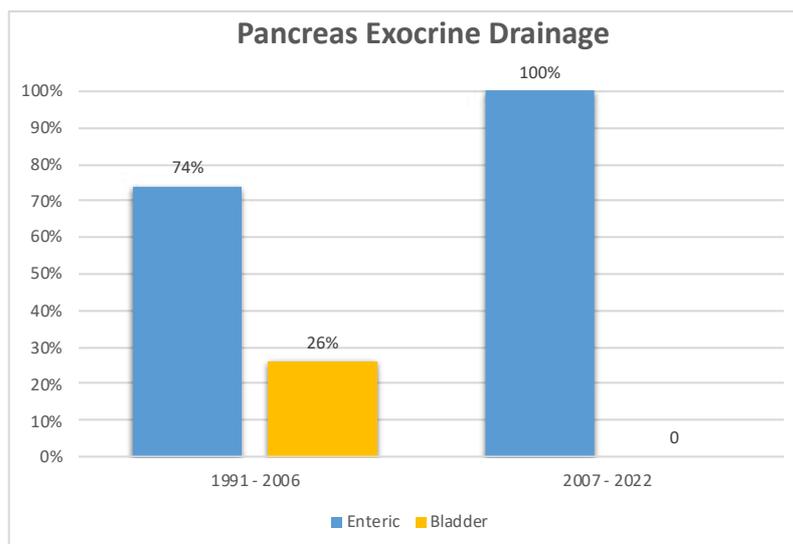


Figura 7: Distribuzione dei due tipi di drenaggio esocrino del pancreas nelle due ere.

6.5. Descrizione dei dati relativi al post-operatorio

I pazienti che hanno perso il *graft* pancreatico sono 13 (14%) per il primo periodo e 21 (13%) per il secondo. Tutti questi pazienti (totale 34 pazienti) sono stati espianati con una mediana di giorni trascorsi dal trapianto di 22.5 giorni (IQR 7.5, 245.8). Le cause di perdita dell'organo sono state nella prima era la trombosi venosa del pancreas in 5 (38%) casi, la pancreatite in 2 (15%) casi, il rigetto cronico del pancreas in 3 (23%) caso, l'insorgenza di un linfoma in 1 (8%) caso, la peritonite

in 1 (8%) caso e la fistola duodenale in 1 (8%) caso. Gli espianti di pancreas sono stati eseguiti in 6 (46%) casi precocemente durante la degenza (entro 30 giorni) e in 7 (54%) casi a distanza dal trapianto. Nella seconda era invece le cause di perdita del *graft* sono state la trombosi venosa del pancreas in 7 (33%) casi, la trombosi arteriosa del pancreas in 6 (29%) casi, la fistola duodenale in 3 (14%) casi, la pancreatite in 4 (19%) casi e in 1 (5%) caso un volvolo con coinvolgimento dell'anastomosi duodeno-ileale. Gli espianti di pancreas sono stati eseguiti in 14 (67%) casi precocemente durante la degenza (entro 30 giorni) e in 7 (33%) casi a distanza dal trapianto.

Per quanto riguarda gli espianti del *graft* renale, di tutti i pazienti trapiantati fra il 1991 e il 2006 è stato necessario effettuare un espianto in 2 casi, entrambi a distanza dal trapianto per rigetto cronico, rispettivamente a 10 anni e a 11 mesi dal trapianto SPK. In quest'ultimo caso, l'espianto è stato concomitante all'espianto di pancreas in previsione del reinserimento in lista del paziente per SPK.

Tra il 2007 e il 2022 il numero espianti di rene è stato di 4; in nessun caso l'espianto renale è stato concomitante all'espianto di pancreas. Le cause di espianto di rene sono state: due trombosi arteriose che hanno necessitato di espianto precocemente e due rigetti cronici in cui l'espianto è avvenuto tardivamente (a 5 e a 8 anni dal trapianto SPK).

Altre complicanze post-chirurgiche si sono verificate in 108 (42.9%) pazienti in totale. In particolare, nel primo periodo (1991-2006), 26 (28.3%) pazienti hanno presentato complicanze. Nove (35%) hanno presentato melena, 4 (15%) hanno presentato una pancreatite, 3 (12%) sono andati incontro ad una trombosi vascolare parziale del *graft* pancreatico, 2 (7.7%) hanno presentato un sanguinamento intraddominali, 2 (7.7%) fistole anastomotiche, 2 (7.7%) raccolte intraddominali, 2 (7.7%) sono andati incontro ad un'occlusione intestinale, un paziente ha presentato un'eviscerazione (3.8%) e un paziente una peritonite (3.8%). Fra questi, 10 pazienti hanno necessitato di re-intervento chirurgico durante la degenza post-trapianto: 2 per sanguinamento, 2 per fistola anastomotica, 2 per drenaggio di raccolta intraddominale, 2 per occlusione intestinale, uno per eviscerazione e uno per peritonite. Nel secondo periodo (2007-2022) le complicanze chirurgiche, al di fuori degli espianti precoci già citati, si sono verificate in 82 (51.3%) casi in particolare: 35 (42.7%) hanno presentato melena, 13 (15.9%) sono andati incontro ad una

trombosi vascolare parziale del *graft* pancreatico, 9 (11%) hanno presentato un sanguinamento intraddominale, 8 (9.8%) una fistola anastomotica, 7 (8.5%) un'occlusione intestinale, 5 (6.1%) una pancreatite, 3 (3.7%) una perforazione intestinale e 2 (2.4%) una raccolta intraddominale. Fra questi, 21 pazienti hanno necessitato di re-intervento chirurgico durante la degenza post-trapianto: 6 per sanguinamento, 4 per fistola anastomotica, 2 per drenaggio di raccolta intraddominale, 6 per occlusione intestinale, 3 per perforazione intestinale.

Per quanto riguarda la terapia di induzione nel primo periodo (1991-2006) a 29 (32%) pazienti è stata somministrata una terapia di induzione con ATG, a 16 (18%) pazienti una terapia con Basiliximab e 46 (51%) pazienti non hanno ricevuto una terapia d'induzione. Nel secondo periodo (2007-2022) a 117 (74%) pazienti è stata somministrata una terapia di induzione con ATG e a 42 (26%) pazienti una terapia con Basiliximab.

Per quanto riguarda la terapia di mantenimento iniziata dopo il trapianto, nella prima era 17 (18%) pazienti hanno ricevuto una terapia a base di Ciclosporina, Micofenolato e steroidi, 59 (64%) pazienti hanno ricevuto una terapia con Tacrolimus, Micofenolato e steroidi, 14 (15%) pazienti hanno ricevuto una terapia con Ciclosporina, Azatioprina e steroidi e 2 (2%) pazienti hanno ricevuto una terapia con Tacrolimus e steroidi. Nella seconda era invece 5 (3%) pazienti hanno ricevuto una terapia a base di Ciclosporina, Micofenolato e steroidi, 152 (96%) pazienti hanno ricevuto una terapia con Tacrolimus, Micofenolato e steroidi e 2 (1%) pazienti hanno ricevuto una terapia con Tacrolimus e steroidi (*Figura 9*).

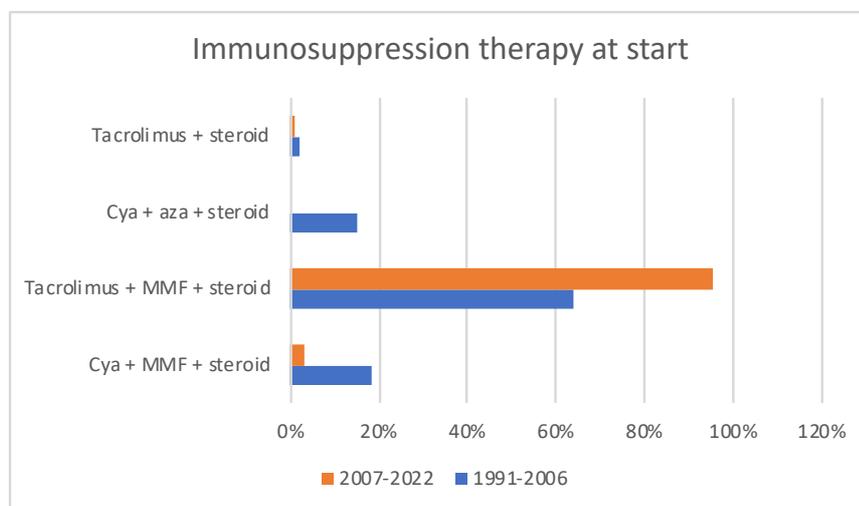


Figura 8: Terapia immunosoppressiva di mantenimento intrapresa dopo il trapianto nelle due ere. Cya, ciclosporina. MMF micofenolato. AZA, azatioprina.

I pazienti che hanno avuto necessità di trasfusioni post-intervento nel periodo 1991-2006 sono stati 41 (45%) con una mediana di 3 trasfusioni (IQR 2, 5) durante la degenza. Nel periodo 2007-2022 invece i pazienti con necessità di trasfusione sono stati 114 (71%) con una mediana di 4 trasfusioni (IQR 2, 6) per degenza.

Relativamente alla funzionalità del *graft* renale si sono verificati 5 (5.5 %) episodi di DGF nella prima era e 9 (5.7%) nella seconda era. La mediana generale (dal 1991-2022) dei giorni necessari per riprendere la funzionalità dell'organo è stata di 9 giorni (IQR 5, 17). Non si sono verificati episodi di PNF né per il *graft* pancreatico che renale.

Considerando che l'esecuzione di angioTC a circa 10 giorni dal trapianto è diventata diagnostica di routine negli ultimi 12 anni, i pazienti trapiantati nella prima era non hanno effettuato questo esame e della seconda era i pazienti che hanno eseguito l'angioTC sono stati 98 (61.3%).

L'angioTC effettuata durante il ricovero ha mostrato che rispetto alla popolazione totale che ha eseguito questo esame in 79 (81%) casi era normale e in 19 (19%) casi i pazienti presentavano delle alterazioni: 11 (11%) presentavano una trombosi venosa parziale del *graft* pancreatico a livello portale, 2 (2%) presentavano una trombosi arteriosa parziale del *graft* a Y o delle diramazioni arteriose dei principali vasi (arteria splenica e mesenterica), 4 (4%) presentavano una parziale ipoperfusione del parenchima renale, in 1 caso (1%) si riscontrava la presenza di una lieve stenosi dell'arteria renale del *graft* trapiantato e in 1 caso (1%) una raccolta intraddominale (*Figura 10*).

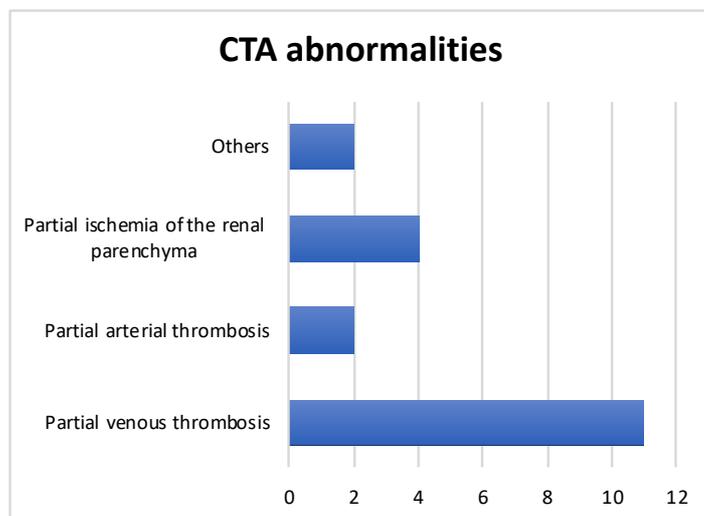


Figura 9: anomalie risultate all'angioTC di controllo durante la degenza.

6.6. Descrizione delle complicanze a lungo termine

Per quanto riguarda i rigetti acuti, nel primo periodo (1991-2006) si sono verificati 34 (37%) rigetti. Per il trattamento in 9 (26%) casi sono state utilizzate le ATG con una dose media di 7.19 mg/Kg. Nel secondo periodo (2007-2022) si sono verificati 31 (20%) rigetti. Per il trattamento, in 16 (52%) casi sono state utilizzate le ATG con una dose media di 5.26 mg/kg. La terapia farmacologica ha sempre avuto successo nel trattamento del rigetto ed in nessun caso si sono verificate perdite del *graft* per rigetto acuto.

Considerando la prima era 15 (16%) pazienti hanno sviluppato negli anni una neoplasia. Nel secondo periodo invece i pazienti con neoplasia sono stati 9 (8%). In totale quattro pazienti sono deceduti per tumore (adenocarcinoma del pancreas nativo, glioblastoma, adenocarcinoma del polmone). Le neoplasie più frequentemente riscontrate sono state, invece, il carcinoma squamoso e basocellulare della cute, seguito dal PTLD, melanoma, adenocarcinoma prostatico e carcinoma del rene nativo.

Per quanto riguarda le complicanze legate al diabete insorte dopo il trapianto, è emerso che nella prima era 30 (33%) pazienti hanno avuto una progressione delle lesioni da piede diabetico e 11 (12%) hanno effettuato interventi per evoluzione della retinopatia. I pazienti che sono andati incontro ad un MACE invece in questo periodo di tempo sono 18 (20%) di cui 2 (11%) ictus cerebrali e 16 (89%) infarti miocardici.

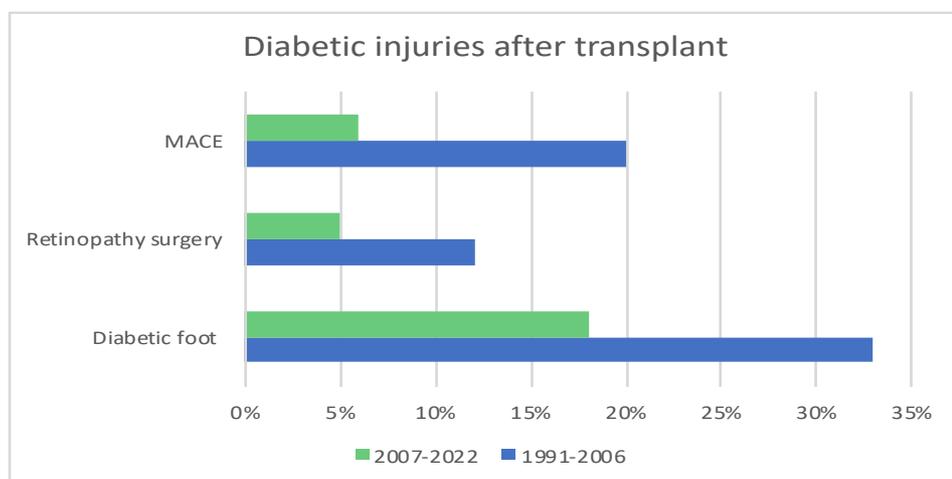


Figura 10: evoluzione delle lesioni diabetiche post-trapianto nelle due ere. MACE, Major Adverse Cardiovascular Event.

Nella seconda era 28 (17.5%) pazienti hanno avuto una progressione delle lesioni da piede diabetico e 8 (5%) hanno effettuato interventi per evoluzione della retinopatia. I pazienti che sono andati incontro ad un MACE invece in questo periodo di tempo sono stati 10 (6.2%) di cui 1 (10%) ictus cerebrali e 9 (90%) infarti miocardici (*Figura 11*).

Analizzando la necessità di riprendere la terapia insulinica nei pazienti trapiantati è emerso che tra i pazienti trapiantati nella prima era, quelli che hanno necessitato nuovamente di insulina sono stati 20 (22%) e la mediana dei mesi tra il trapianto e la ripresa della terapia è stata di 65 mesi (IQR 10, 114). Tra i pazienti trapiantati nella seconda era invece, quelli che hanno avuto bisogno nuovamente della terapia insulinica sono stati 28 (20%) con 52 mesi (IQR 19.5, 81) come mediana di tempo tra il trapianto e la ripresa del trattamento insulinico.

Per quanto la funzionalità del *graft* renale al follow-up i valori di creatinina plasmatica hanno dimostrato che nel periodo 1991-2006 la mediana a 6 mesi era di 105 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 86, 132), ad 1 anno di 106 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 92, 134), a 5 anni di 106 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 89, 131), a 10 anni di 112 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 94, 130) e a 20 anni di 134 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 113, 147.5). Considerando invece il periodo 2007-2022 la mediana dei valori plasmatici di creatinina a 6 mesi di follow-up era di 100 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 87, 120), ad 1 anno di 101 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 84, 114), a 5 anni di 94 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 80, 116) e a 10 anni di 94 $\mu\text{mol/L}$ (IQR 84, 114).

Per quanto riguarda la necessità di ripresa di un trattamento dialitico, è emerso che nel primo periodo 8 (8.8%) pazienti sono entrati in dialisi e la mediana dei mesi dal trapianto all'inizio del trattamento dialitico è di 86 mesi (IQR 52, 154.5). Nel secondo periodo invece la necessità di dialisi ha coinvolto 5 (3.1%) pazienti con una mediana di mesi dal trapianto all'inizio della terapia dialitica di 44 mesi (IQR 37, 55).

La tabella alla pagine seguente (*Tabella 4*) mostra le principali caratteristiche analizzate rispetto al periodo successivo al trapianto.

Tabella 4: complicanze post-trapianto

Caratteristica	N	1991 - 2006 N = 92 (37%)	2007 -2022 N = 160 (63%)	p-value
Espianti di pancreas	252			0.96
Si		13 (14%)	21 (13%)	
No		79 (86%)	139 (87%)	
DGF	249			0.95
Si		5 (5.5%)	9 (5.7%)	
No		86 (94.5%)	149 (94.3%)	
Missing		1	2	
Necessità di terapia insulinica	233			0.68
Si		20 (22%)	28 (20%)	
No		71 (78%)	114 (80%)	
Missing		1	18	
Necessità di dialisi	251			0.073
Si		8 (8.8%)	5 (3.1%)	
No		83 (91%)	155 (97%)	
Missing		1	0	
Necessità di trasfusioni	252			<0.001
Si		41 (45%)	114 (71%)	
No		51 (55%)	46 (29%)	
Complicanze post-chirurgiche	108			0.23
Melena		9 (35%)	35 (42.7%)	
Pancreatite		4 (15%)	5 (6.1%)	
Trombosi vascolare parziale del <i>graft</i> pancreatico		3 (12%)	13 (15.9%)	
Sanguinamento intraddominale		2 (7.7%)	9 (11%)	
Fistola anastomotica		2 (7.7%)	8 (9.8%)	
Raccolta intraddominale		2 (7.7%)	2 (2.4%)	
Occlusione intestinale		2 (7.7%)	7 (8.5%)	
Eviscerazione		1 (3.8%)	0 (0%)	
Peritonite		1 (3.8%)	0 (0%)	
Perforazione intestinale		0 (0%)	3 (3.7%)	
Necessità di reintervento		10 (38,5%)	21 (25,6%)	
MACE post-trapianto	252			0.001
Si		18 (20%)	10 (6.2%)	
No		74 (80%)	150 (94%)	
Lesioni da piede diabetico post-trapianto	252			0.004
Si		30 (33%)	28 (17.5%)	
No		62 (67%)	132 (82.5%)	
Evoluzione della retinopatia post-trapianto	252			0.044
Si		11 (12%)	8 (5.0%)	
No		81 (88%)	152 (95%)	
Creatinina sierica a 6 mesi di follow-up	177	105 (86, 132)	100 (87, 120)	0.22
Missing		35	40	
Creatinina sierica a 1 anno di follow-up	191	106 (92, 134)	101 (84, 114)	0.008
Missing		26	35	
Creatinina sierica a 5 anni di follow-up	129	106 (89, 131)	94 (80, 116)	0.038
Missing		30	93	
Creatinina sierica a 10 anni di follow-up	64	112 (94, 130)	94 (84, 114)	0.090
Missing		46	142	

¹ n (%); Median (IQR)² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

Infine, sono state analizzate le cause di morte dei pazienti trapiantati (*Figura 12*) ed è emerso che 48 (19%) pazienti in totale sono deceduti. In 12 (25%) sono deceduti per infarto miocardico, 4 (9%) sono morti a causa di una neoplasia, 3 (6%) per malattia da SarsCov2, 3 (6%) per sepsi, 2 (4%) per epatite acuta, 2 (4%) per altre complicanze infettive e 2 (4%) per ictus. In 18 (38%) casi la causa di morte non è nota.

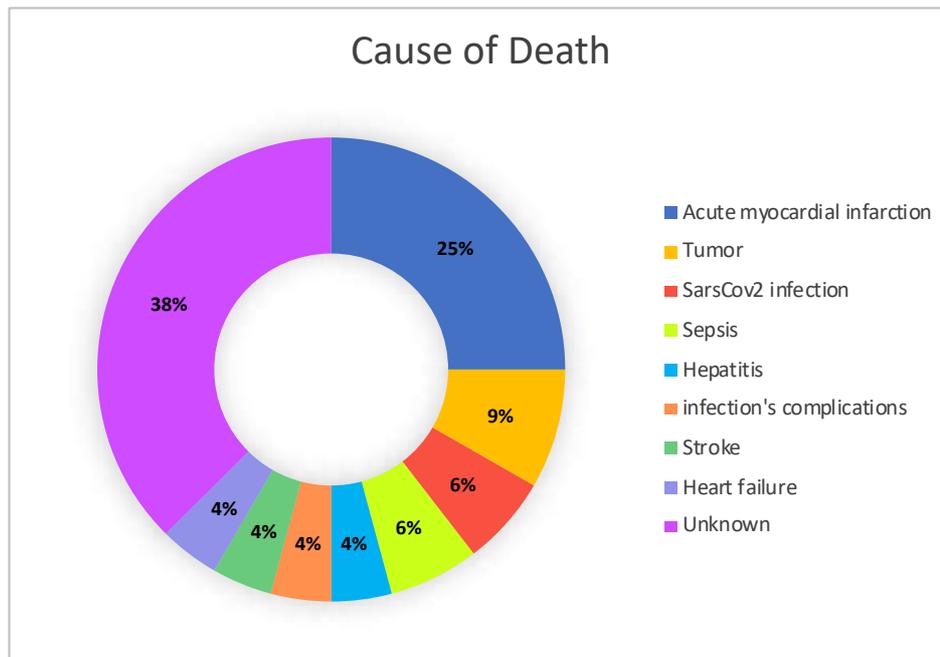


Figura 11: cause di morte dei trapiantati nel totale periodo di osservazione (1991-2022).

6.7. Descrizione dei ritrapianti

Dei 10 ritrapianti effettuati presso il Centro di Padova, uno non è stato considerato nelle seguenti analisi in quanto ha eseguito il primo trapianto in un altro centro. Considerando i ritrapianti rimanenti, in 8 (89%) pazienti il secondo trapianto era un PAK e solo in 1 (11%) caso il paziente è stato sottoposto nuovamente ad un secondo SPK. Il secondo trapianto è stato effettuato a distanza dal primo con una mediana di 364 giorni (IQR 297, 672). Tra le cause di perdita del primo organo sono state evidenziate la trombosi venosa del *graft* pancreatico in 4 (44%) casi, la trombosi arteriosa del *graft* pancreatico in 2 (22%) casi, la pancreatite in 2 (22%) casi e in 1 (11%) caso la fistola del moncone duodenale. Fra i pazienti ritrapiantati, 4 (44%) hanno nuovamente perso il *graft* pancreatico a causa di una trombosi venosa del pancreas in 2 (50%) casi, pancreatite in un caso (25%) e trombosi arteriosa del *graft* nell'ultimo caso (25%).

6.8. Analisi di sopravvivenza

6.8.1. Sopravvivenza dei pazienti

La sopravvivenza dei pazienti trapiantati è stata anche questa analizzata secondo la divisione in due ere (*Figura 13*). Per quanto riguarda il primo periodo (1991-2006) la *patient survival* ad 1 anno è del 98% (IC 0.95, 1), a 5 anni del 93% (IC 0.88, 0.98), a 10 anni del 85% (IC 0.78, 0.93), a 15 anni del 81% (IC 0.73, 0.89) e a 20 anni del 70% (IC 0.60, 0.81).

Considerando il secondo periodo (2007-2022) invece, la sopravvivenza ad 1 anno è del 98% (IC 0.96, 1), a 5 anni del 94% (IC 0.89, 0.98) e a 10 anni del 82% (IC 0.74, 0.90).

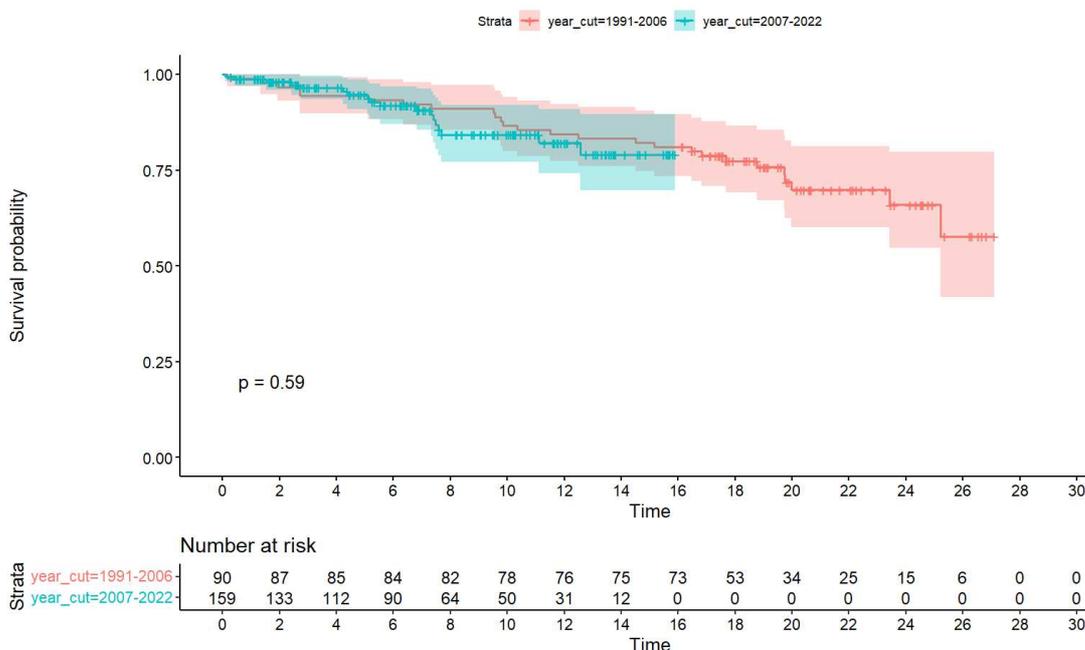


Figura 12: Kaplan-Meier della sopravvivenza del paziente nelle due ere: 1991-2006 e 2007-2022

La sopravvivenza del paziente è stata studiata anche in un'analisi multivariata per ricercare i parametri che potessero influire sulla sopravvivenza stessa. Da questa analisi, come si evince dalla tabella sottostante (*Tabella 5*) risultano rilevanti l'età del donatore che aumenta per ogni anno il rischio di 1% (IC 0.98, 1.04) di mortalità del ricevente e statisticamente significativo è risultato il sesso del donatore. In particolare, i donatori di sesso femmine riducono il rischio di mortalità del ricevente del 65% (IC 0.16-0.80) con p-value = 0.01.

Tabella 5: analisi multivariata rispetto alle caratteristiche che influenzano la patient survival.

Surv(fup_time, DEATH)			
Predictors	Estimates	CI	p
year_cut2007-2022	1.41	0.69 – 2.90	0.350
DONOR SEX [F]	0.35	0.16 – 0.80	0.013
DONOR AGE	1.01	0.98 – 1.04	0.413
Observations	245		
R ² Nagelkerke	0.038		

6.8.2. Sopravvivenza del *graft* pancreatico

Per quanto riguarda la sopravvivenza del pancreas nel periodo 1991-2006 ad 1 anno dal trapianto risulta del 90% (IC 0.84, 0.96), a 5 anni risulta del 87% (IC 0.81, 0.95), a 10 anni del 80% (IC 0.73, 0.90), a 20 anni del 73% (IC 0.63, 0.86).

Considerando invece il periodo 2007-2022 la sopravvivenza del *graft* ad 1 anno è del 92% (IC 0.88, 0.97), a 5 anni risulta del 86% (IC 0.81, 0.92) e a 10 anni del 78% (IC 0.69, 0.87).

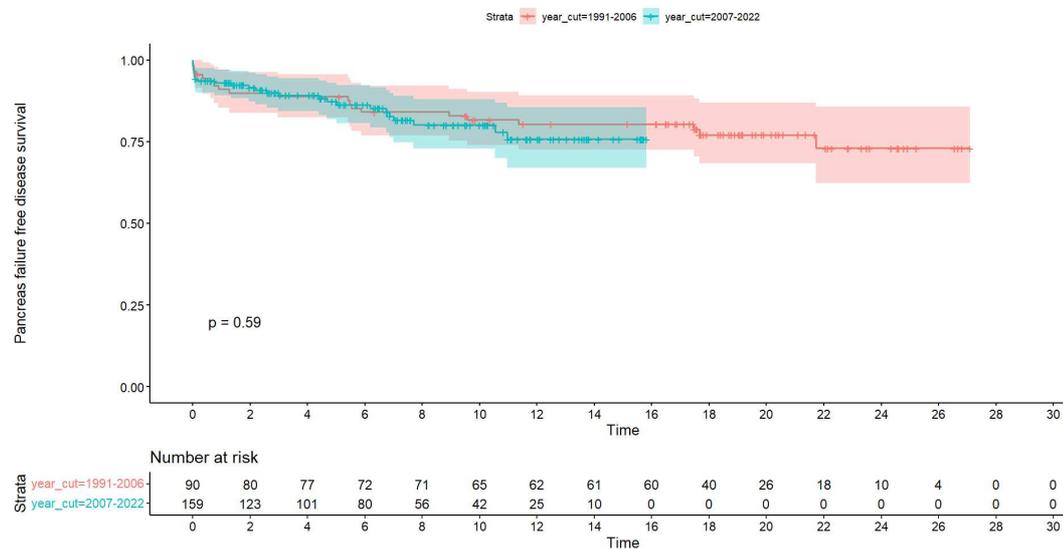


Figura 13: Kaplan-Meier della sopravvivenza del *graft* pancreatico nelle due ere: 1991-2006 e 2007-2022

Anche per la *graft survival* del pancreas sono stati ricercati i fattori che possono influire sulla sua sopravvivenza tramite un'analisi multivariata ed è emerso che anche per il *graft* pancreatico i fattori che influiscono sono il sesso e l'età del donatore. In particolare, il sesso femminile riduce il rischio di perdita del *graft* del

48% (IC 0.26-1.05) mentre l'età del donatore non influenza la sopravvivenza del *graft* pancreatico (Tabella 6).

Tabella 6: analisi multivariata rispetto alle caratteristiche che influenzano la pancreas graft survival.

Predictors	Surv(pk_futime, pk_event)		
	Estimates	CI	p
year_cut2007-2022	1.30	0.69 – 2.44	0.411
DONOR SEX [F]	0.52	0.26 – 1.05	0.069
DONOR AGE	1.00	0.97 – 1.04	0.784
Observations	245		
R ² Nagelkerke	0.019		

6.8.3. Sopravvivenza del *graft* renale

La sopravvivenza del rene nel primo periodo (1991-2006) è risultata del 98% (IC 0.95, 1) ad 1 anno post trapianto, del 95% (IC 0.91, 0.99) a 5 anni, di 93% (IC 0.87, 0.99) a 10 anni e del 89% (IC 0.79, 0.99) a 20 anni.

Nei pazienti trapiantati nel secondo periodo (2007-2022) la sopravvivenza del *graft* ad 1 anno risulta del 99% (IC 0.98, 1), a 5 anni del 97% (IC 0.93, 0.99) e a 8 anni del 95% (IC 0.90, 0.99).

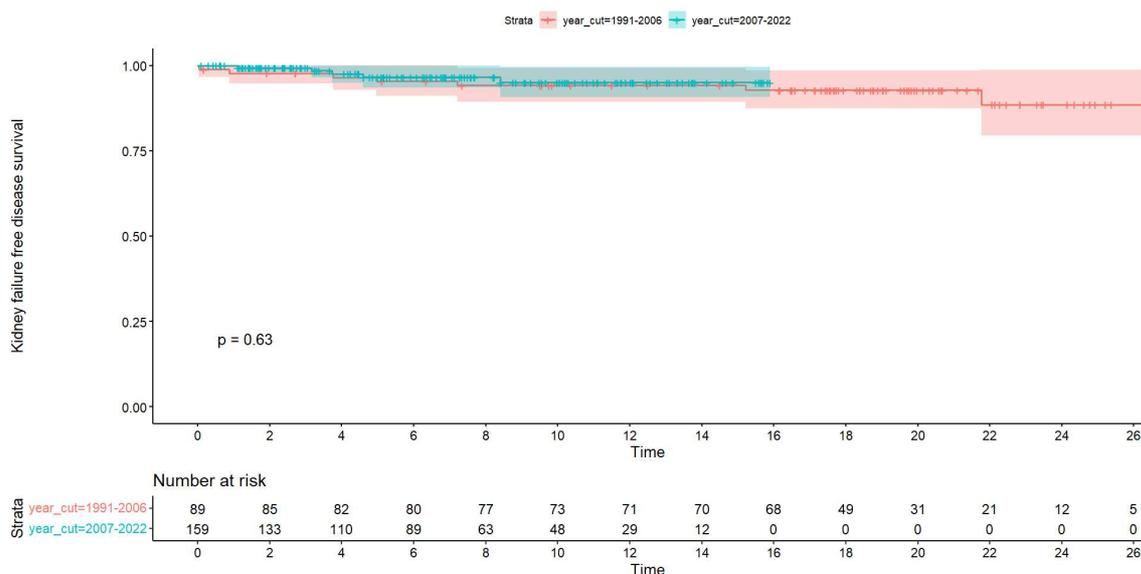


Figura 14: Kaplan-Meier della sopravvivenza del *graft* renale nelle due ere: 1991-2006 e 2007-2022.

Per valutare i fattori che incidono sulla sopravvivenza del *graft* renale è stata effettuata un'analisi multivariata che ha evidenziato come i fattori che influiscono sono l'età e il sesso del donatore. Il sesso femminile del donatore riduce del 18% (IC 0.22, 3.05) il rischio di perdita del *graft* renale, mentre l'età del donatore aumenta il rischio di 1% per ogni anno di età aggiunto. I risultati non sono tuttavia statisticamente significativi (*Tabella 7*).

<i>Predictors</i>	Surv(ki_futime, ki_event)		
	<i>Estimates</i>	<i>CI</i>	<i>p</i>
year_cut2007-2022	0.76	0.22 – 2.66	0.672
DONOR SEX [F]	0.82	0.22 – 3.05	0.764
DONOR AGE	1.01	0.96 – 1.07	0.691
Observations	244		
R ² Nagelkerke	0.004		

Tabella 7: analisi multivariata rispetto alle caratteristiche che influenzano la kidney graft survival

7. DISCUSSIONE

I risultati ottenuti hanno mostrato quali sono gli *outcome* a lungo termine dei pazienti trapiantati di pancreas presso il Centro di Padova e si rileva concordanza con i risultati presenti in letteratura.

L'U.O.C. di Chirurgia dei Trapianti di rene e pancreas dell'Azienda Ospedaliera di Padova ha eseguito dal 1991 al 2022, 252 trapianti di pancreas, di cui 92 dal 1991 al 2006 e 160 nel periodo seguente. Di tutti questi trapianti eseguiti, nel primo periodo il 92% erano SPK e nel secondo periodo il 95%. Da questi risultati emerge come l'attività del centro sia aumentata nel corso degli anni e che la predominanza di interventi effettuati siano SPK, mentre i pazienti trapiantati di pancreas isolato rappresentano in entrambe le ere una piccola percentuale. Si tratta di risultati in accordo con quanto si trova in letteratura, nonostante il numero di PI effettuati dal centro sia minore di quello descritto internazionalmente. Infatti, secondo l'IPTR report del 2022, il numero di trapianti effettuati negli USA dal 1996 al 2020 risulta così costituito: 73.4% SPK, 14.6% PAK e 7.8% PTA (24).

Considerando tutti i trapianti eseguiti, il 96% erano primi trapianti e il 4% ritrapianti. La quasi totalità dei pazienti ritrapiantati rientrano nella categoria dei PAK, in quanto si tratta di pazienti sottoposti ad un SPK del quale hanno perso il *graft* pancreatico mantenendo la funzionalità renale. Solo in un caso il paziente ha perso la funzionalità di entrambi gli organi ed è stato sottoposto ad un ritrapianto SPK.

Il primo *outcome* di rilievo da considerare è la sopravvivenza dei pazienti. Dai risultati ottenuti si può affermare che la sopravvivenza ad un anno dei pazienti trapiantati è del 98% per entrambi i periodi, sovrapponibile ai risultati presentati dai principali registri internazionali. Considerando il report del 2015 di Gruessner et al.(65) dove venivano analizzati i trapianti effettuati fra il 2005 e il 2014 negli USA e non-USA, la sopravvivenza ad 1 anno del paziente si attestava attorno al 97%. Secondo l'IPTR del 2022, invece la sopravvivenza dei pazienti ad un anno per il periodo 2016-2020 era superiore al 96% in tutte le categorie di trapianti(24). Infine, anche studi retrospettivi di singoli centri mostrano questi risultati. Uno studio retrospettivo portato avanti dall'Università di Leiden mostra come nel loro centro la sopravvivenza del paziente ad 1 anno sia del 96.6%, a 5 anni del 92% e a

10 del 80.9%(66), risultati sovrapponibili a quelli ottenuti presso il Centro di Padova. Infatti, nella popolazione studiata, la sopravvivenza a 5 anni è risultata superiore al 90% in entrambe le ere e a 10 anni ha superato l'80% in entrambe le ere.

Dall'analisi multivariata effettuata è emerso che l'unico parametro che influenza la sopravvivenza dei pazienti nella popolazione in esame in maniera significativa è il sesso del donatore. Gli organi di donatrici femmine riducono la mortalità del ricevente del 65% rispetto agli organi dei donatori maschi. Probabilmente questo dato è da interpretare mettendo in correlazione la sopravvivenza del paziente con i migliori *outcome* che l'utilizzo di organi di donatrici femmine comporta nel breve termine rispetto alla funzionalità dei *graft* e di conseguenza impatta positivamente l'aspettativa di vita dei pazienti diabetici.

Per quanto riguarda l'età invece non è emerso nessun risultato significativo dall'analisi multivariata condotta. In letteratura però viene evidenziata l'importanza della selezione di donatori giovani, generalmente sotto i 40 anni per garantire migliori risultati (45). Va tuttavia, sottolineato che le mediane dell'età dei donatori utilizzati in entrambe le ere nel presente studio è ampiamente inferiore ai 40 anni (28 anni nel primo periodo e 29 anni nel secondo).

Il donatore ideale infatti secondo la letteratura dovrebbe avere meno di 40 anni, in quanto con l'aumentare dell'età aumenta anche il rischio di complicanze, fino ad incidere sulla sopravvivenza del paziente(45). Una meta-analisi pubblicata a luglio 2021 da Ling et al. (67) ha analizzato gli *outcome* dei trapianti dove il ricevente e/o il donatore avevano età superiori a quelle standard. Dal confronto di 11 studi è emerso che l'età del donatore incideva significativamente sulle sopravvivenze dei *graft*, ma non dava risultati significativi rispetto alla *patient survival*. Le raccomandazioni quindi sarebbero di utilizzare donatori più anziani solo nei casi in cui le altre caratteristiche che possono influenzare i risultati dei trapianti siano ottimali(67).

Andando ad analizzare le cause di morte note dei pazienti trapiantati, la principale è l'infarto miocardico acuto. Questo resta, come in letteratura, la principale causa di morte del paziente diabetico anche dopo il trapianto. Pertanto, l'unica strategia per riuscire a ridurre il più possibile l'incidenza di questi eventi nei paziente diabetici trapiantati resta la necessità di effettuare una adeguata selezione dei pazienti candidabili al trapianto nella fase di valutazione di idoneità. Infatti, se si

pone l'attenzione sulle caratteristiche dei riceventi presi in analisi dal presente studio, solo i pazienti con una coronaropatia non severa e adeguatamente trattata prima del trapianto sono stati messi in lista.

Al secondo posto fra le cause di morte della popolazione studiata si riscontrano poi le neoplasie, dato coerente con quanto si può riscontrare in tutti gli studi che hanno analizzato gli *outcome* a lungo termine dei pazienti sottoposti a trapianto di organo, senza dubbio correlabile agli effetti di una lunga terapia immunosoppressiva. Anche analizzando, infatti, il dato relativo al riscontro di neoplasia post-trapianto dei 252 pazienti, seppure non causa di morte, tra le principali neoplasie riscontrate vi sono stati proprio i tumori cutanei e le malattie linfoproliferative, note per essere correlate a lunghi anni di immunosoppressione (68).

Considerando la sopravvivenza dei *graft* emerge che per quanto riguarda la sopravvivenza ad 1 anno entrambi i *graft* raggiungono valori superiori al 90% in entrambe le ere, mentre andando a valutare l'andamento nel tempo si può osservare come la sopravvivenza del *graft* renale a lungo tempo sia migliore di quella del pancreas (sopra il 90% a 15 anni per il rene, circa all'80% per il pancreas in entrambe le ere). I dati dell'IPTR report del 2022 mostrano una sopravvivenza del *graft* pancreatico e renale maggiore del 90% negli SPK al primo anno nel periodo 2016-2020(24), in linea quindi con quanto registrato presso il Centro di Padova. Un registro nazionale del Regno Unito invece riporta una sopravvivenza a 5 anni dell'80% per entrambi gli organi (69) come anche lo studio retrospettivo portato avanti dal Centro di Leiden, il quale mostra una sopravvivenza a 5 anni sempre dell'80%. Questi dati quindi permettono di sottolineare le ottime sopravvivenze ottenute presso il Centro di Padova, che nel caso del rene supera anche le statistiche internazionali.

L'analisi multivariata effettuata per ricercare le variabili che incidessero sulla sopravvivenza dei *graft* non ha prodotto risultati statisticamente significativi. La variabile *Donor_Sex* però ha raggiunto un *p-value* prossimo allo 0.05, suggerendo che sarebbe opportuno effettuare ulteriori indagini reclutando una popolazione più ampia per ottenere associazioni statisticamente rilevanti. Secondo la letteratura, il sesso e l'età del donatore dovrebbero incidere sugli *outcome* di sopravvivenza dei *graft*. Infatti, secondo l'IPTR report del 2022 l'età del donatore maggiore di 30 anni incrementa del 23% il rischio di *graft loss*, come anche il sesso maschile del

donatore (24). Lo studio ha individuato anche altri aspetti che influenzano la perdita del pancreas trapiantato, ossia l'età del ricevente maggiore di 45 anni, i valori di PRA sopra il 60%, il BMI del ricevente sopra i 30 kg/m² e una CIT superiore alle 12 ore (24). Queste caratteristiche non hanno mostrato significatività nella popolazione analizzata nel presente studio. Dall'analisi effettuata sul registro di trapianti di pancreas del Regno Unito, invece è emerso che l'età dei donatori aumenta significativamente il rischio di perdita del *graft*, in particolare se il donatore è deceduto di morte cerebrale e con un'età di 40-49 anni, il rischio è aumentato del 45% rispetto ai donatori di età minore ai 30 anni (69). In numerosi studi, si riscontra come la morte per danno vascolare cerebrale sia associato ad un *outcome* peggiore sia in termine di *patient survival* che di *graft survival* (42). Nella popolazione in esame, per quanto riguarda invece le cause di morte del donatore, nel primo periodo solo il 24% era deceduto per un danno vascolare cerebrale e il 61% per trauma cranico. Queste proporzioni si sono quasi invertite nel secondo periodo dove la causa principale di morte del donatore è diventato il danno vascolare cerebrale (51%). Nonostante ciò, la morte per causa cerebrovascolare non si è correlata in questo caso al peggioramento della sopravvivenza nella seconda era, che è risultata sovrapponibile alla prima e con ottimi risultati.

La principale causa di perdita del *graft* pancreatico in entrambe le ere è stata la trombosi venosa, seguita nella prima era dal rigetto cronico e nella seconda dalla trombosi arteriosa. La trombosi venosa del *graft* anche secondo la letteratura risulta essere la principale complicanza post-chirurgica legata alla perdita dell'organo (24,70), mentre la mancanza di casi di rigetto cronico fra i pazienti che hanno perso il *graft* nella seconda era è probabilmente da ricondurre al breve follow-up di questi pazienti e ai miglioramenti rispetto alla terapia immunosoppressiva avvenuti negli ultimi anni. Le altre cause di perdita del *graft* pancreatico sono tutte da ricondurre ad un fallimento della tecnica chirurgica che come affermato da differenti studi internazionali e multicentrici risulta essere ancora ad oggi uno dei principali problemi che conducono alla perdita dell'organo (24,66,70).

La percentuale di espianti si è mantenuta costante fra le due ere, con una prevalenza degli espianti del *graft* pancreatico rispetto a quello renale ed eseguiti più frequentemente precocemente, già durante la degenza post-operatoria del trapianto.

Se si studiano invece le caratteristiche dei riceventi si può notare come non sussista una differenza di distribuzione fra le due ere per quello che riguarda l'età, il sesso e il BMI. L'unica differenza rilevante che può essere evidenziata è la mediana dell'età dei pazienti sottoposti a PI rispetto ai pazienti che hanno effettuato un SPK che risulta ridotta, in quanto nella prima categoria rientrano soprattutto pazienti ritrapiantati che, generalmente, per essere nuovamente candidati a trapianto di pancreas devono essere giovani e mostrarsi in buone condizioni generali di salute. Anche se non sono emerse sostanziali differenze rispetto al range di BMI dei riceventi selezionati per il trapianto, è importante sottolineare come i BMI massimi con i quali i pazienti sono stati candidati ed hanno effettuato il trapianto sono di 35.6 kg/m² nella prima era e di 34.1 kg/m² nella seconda. Questo dimostra come siano stati effettuati con successo anche trapianti con BMI > 30 kg/m² e che quindi il solo indice di massa corporea non dovrebbe essere una controindicazione assoluta al trapianto, ma dovrebbe rimanere come controindicazione relativa che resta a discrezione del Centro, anche in base all'expertise chirurgica.

Andando a valutare i pazienti che hanno ricevuto un SPK come preemptive, è possibile osservare come non sussistano particolari differenze rispetto alla numerosità fra le due ere. In entrambi i casi infatti la maggior parte dei pazienti che hanno eseguito un SPK erano già in trattamento dialitico. In letteratura si trovano numerosi studi che mostrano i vantaggi dell'eseguire i trapianti combinati in pazienti *preemptive*, soprattutto in relazione alla qualità della vita prima del trapianto del paziente che, essendo migliore rispetto ai pazienti uremici dializzati, risulterebbe influenzare positivamente anche l'*outcome* a breve termine del trapianto. Tuttavia, questi studi non supportano che tale miglioramento sia confermato anche sull'*outcome* a lungo termine. Altri autori sostengono invece, che il trapianto combinato in modalità preemptive incida in maniera significativa sulla sopravvivenza del paziente e del *graft* renale (65,71).

Per quanto riguarda le condizioni in cui i pazienti giungono al trapianto, dai dati emersi sembrerebbe che la popolazione della seconda era arrivi in condizioni peggiori al trapianto rispetto alla prima se si considerano la presenza di complicanze diabetiche e di altre comorbidità. Infatti, il 92% dei pazienti nel secondo periodo arriva al trapianto con una neuropatia, rispetto al 63% del primo periodo e il 22%

con lesioni macrovascolari rispetto al 13% del primo periodo. Si tratta di una situazione apparentemente paradossale che però può essere spiegata dai continui miglioramenti rispetto alla diagnostica e alla cura delle lesioni diabetiche che ha portato ad avere percentuali maggiori di pazienti affetti da queste complicanze. Questo potrebbe far pensare che di conseguenza anche l'età dei riceventi si sia alzata rispetto al periodo antecedente, in realtà è rimasta pressoché invariata in quanto i pazienti che giungono a trapianto sono probabilmente quelli più gravi per i quali non è possibile con la sola terapia medica controllare la malattia. Per quanto riguarda le comorbidità, il ragionamento è analogo, ossia negli ultimi anni è stato effettuato uno studio più attento delle patologie presentate dal paziente prima dell'immissione in lista, permettendo di definire meglio i pazienti che nonostante la presenza di comorbidità minori, potessero essere comunque candidabili al trapianto.

Per quanto riguarda i pazienti con positività agli autoanticorpi al momento dell'immissione in lista, l'esiguo numero di casi nella prima era (13% dei pazienti positivi) è da riferire alla mancata ricerca sistematica degli anticorpi in quel periodo. Negli anni questa tipologia di screening è diventata sempre più utilizzata e questo spiega l'aumento dei pazienti positivi nella seconda era.

Per quanto riguarda i tempi di ischemia fredda degli organi, si registra una lieve diminuzione dei tempi fra le due ere, comunque inferiore alle 12 ore e non significativa come differenza fra i due gruppi.

Andando ad osservare la distribuzione delle tecniche di drenaggio esocrino del pancreas, si nota come nella prima era i primi pazienti trapiantati (24) presentavano un drenaggio esocrino vescicale, in concordanza con le principali evidenze e raccomandazioni dell'epoca. Solamente verso la fine degli anni '90 il drenaggio esocrino enterico del pancreas è diventata pratica comune, come è dimostrato anche dal cambio radicale del Centro di Padova verso la tecnica di drenaggio enterico con la quale sono stati trapiantati tutti i pazienti dal 1998. Inoltre, a supporto della superiorità del drenaggio enterico, una componente di pazienti (4) che inizialmente presentavano un drenaggio vescicale sono stati poi convertiti verso il drenaggio enterico per la comparsa di complicanze.

Considerando le complicanze chirurgiche verificatesi nelle due ere, è possibile osservare come siano incrementati i casi di melena nella seconda era rispetto alla prima passando dal 35% dei casi al 42.7%. La causa di ciò probabilmente è da ricondurre ai cambiamenti sviluppati nella seconda era rispetto alla terapia anticoagulante post-operatoria che viene effettuata dal centro, in maniera più intensiva. È interessante notare come in linea con l'aumento dei casi di melena nel secondo periodo si è verificato anche un aumento della necessità di trasfusioni nel post-operatorio tra il 2007 e il 2022. Questo dato è sicuramente da ricondurre alla necessità di ripristinare adeguati livelli di emoglobina post-melena nei trapiantati.

I casi di pancreatite invece si sono ridotti dalla prima alla seconda era, probabilmente questo dato può essere ricondotto all'assenza di trapianti con drenaggio vescicale nella seconda era, tecnica maggiormente associata con lo sviluppo di pancreatite da reflusso (60). Un'altra motivazione per questa riduzione potrebbe essere l'utilizzo più intensivo nel secondo periodo di una terapia antibiotica post-trapianto con antibiotici ad ampio spettro per almeno 7 giorni ed associata ad una terapia antimicotica.

Andando ad analizzare le complicanze diabetiche sviluppate nel periodo successivo al trapianto, si può osservare come ci sia stata una riduzione fra le due ere per tutte e tre le categorie considerate. In particolare, i pazienti che hanno presentato lesioni da piede diabetico nella seconda era sono stati il 17.5%, in diminuzione quindi rispetto al 33% dei pazienti della prima era. Nel primo periodo 12% dei pazienti ha presentato un'evoluzione della retinopatia, mentre nel secondo periodo solo un 5%. Infine anche rispetto agli eventi cardiovascolari maggiori si può notare la differenza fra le due ere, infatti nella prima il 20% ha presentato un MACE, nella seconda solo il 6.2%. Questa differenza può essere associata sia al miglioramento della diagnosi e della cura delle lesioni diabetiche, ma anche al fatto che i pazienti trapiantati prima del 2007 presentano un tempo di follow-up maggiore durante il quale le lesioni diabetiche possono essere andate incontro a progressione.

Considerando la necessità di ripresa della terapia insulinica dopo il trapianto, indice di perdita di funzionalità del *graft*, è possibile osservare che in entrambe le ere questa problematica riguarda il 20% dei trapiantati, ciò che cambia è il tempo dal

trapianto che sembra essersi accorciato nella seconda era rispetto alla prima ma comunque in modo non così rilevante (65 mesi vs 52).

La perdita di funzionalità del *graft* renale invece viene considerata in base alla necessità di ripresa di un trattamento dialitico e anche in questo caso non è risultata significativa la differenza fra le due ere rispetto alla mediana dei mesi intercorsi prima della ripresa della dialisi. La percentuale di pazienti che hanno necessitato di un trattamento dialitico risulta però essere migliorata nella seconda era con un calo dal 9% al 3% dei pazienti. Questo può essere ricondotto ai miglioramenti rispetto alla terapia immunosoppressiva avvenuti negli ultimi anni. A sostegno dell'influenza dei miglioramenti apportati dalla terapia immunosoppressiva, si evidenzia come il numero di rigetti acuti si è ridotto confrontando le due ere, passando da un 37% ad un 20% dei casi. In particolare, questo miglioramento è da associare, come sostenuto anche da studi internazionali, all'introduzione della terapia d'induzione (66). È possibile osservare infatti come nella prima era il numero di pazienti ai quali non è stata somministrata la terapia di induzione era pari al 51% e che questo si è completamente azzerato nella seconda era.

Il gruppo dei ritrapianti rappresenta una piccola percentuale di tutti i casi studiati, infatti si tratta solo di 9 casi su 252 pazienti trapiantati in totale. Il campione è quindi troppo esiguo per effettuare un'analisi statistica adeguata e gli unici risultati che possono essere discussi sono relativi all'analisi descrittiva. Tre pazienti sono stati ritrapiantati nel periodo 1991-2006 e i restanti 6 nel secondo periodo. Andando a vedere come è variata l'età mediana di questo sottogruppo rispetto a quella delle due ere considerate nello studio, si può affermare che sono completamente sovrapponibili. Infatti, quella dei pazienti ritrapiantati era pari a 42 anni (IQR 35.3, 48) e quelle dei riceventi divisi nelle due ere erano di 41 anni (IQR 34, 47.3) e di 43 anni (IQR 36, 48.5). Andando a valutare invece l'età mediana dei donatori è possibile osservare come questa sia lievemente ridotta nei donatori selezionati per il secondo trapianto rispetto all'età generale. Infatti l'età mediana dei donatori nel primo caso risulta essere di 26.5 anni (IQR 21.3, 32.5) mentre quella della popolazione delle due ere era di 28 anni (IQR 20, 36) nella prima e di 29 anni (IQR 22, 38) nella seconda. Da numerosi studi in letteratura emerge che uno degli elementi che maggiormente influisce sull'*outcome* del ritrapianto è infatti proprio l'età del donatore, in quanto donatori giovani sono associati ad una riduzione delle

complicanze post-operatorie e ad un successivo miglioramento degli *outcome* a lungo termine (45,69). Anche il BMI del donatore è lievemente ridotto rispetto alla popolazione generale. In particolare, la mediana di BMI nei donatori di ritrapianti era di 22.04 kg/m² (IQR 21.2, 26.1) rispetto a 23.9 kg/m² (IQR 22.5, 25.7) nella prima era e a 23.4 kg/m² (IQR 21.5, 25.4) nella seconda.

Nonostante la scelta del donatore sia stata effettuata accuratamente, ponendo maggiore attenzione alle caratteristiche che correlano con un miglioramento dei risultati, le *graft loss* dei pazienti ritrapiantati non sono trascurabili. In particolar modo, di 9 pazienti che hanno effettuato due trapianti presso il Centro di Padova, 4 hanno nuovamente perso il *graft* pancreatico per complicanze post-chirurgiche: tre trombosi (due venose e una arteriosa) e una severa pancreatite. In uno studio retrospettivo Gasteiger et al (72) hanno analizzato gli *outcome* dei ritrapianti presso il loro centro e si evince come in centri ad alto volume i ritrapianti possono essere eseguiti in sicurezza ed associati a buoni risultati, con sopravvivenze del paziente a 1, 5 e 10 anni sovrapponibili ai primi trapianti e sopravvivenze del *graft* leggermente ridotte rispetto ai primi trapianti ma comunque di successo. Anche nello studio di Gasteiger et al. (72) però la perdita del *graft* pancreatico è avvenuta nel 42% dei casi, percentuale non così bassa. Probabilmente i risultati più scadenti per i ritrapianti analizzati in questo studio sono legati anche alla scarsità numerica del campione.

Inoltre, sempre dallo studio retrospettivo di Gasteiger et al. emerge che i ritrapianti SPK hanno risultati a lungo termine migliori rispetto ai PI, con una sopravvivenza del *graft* a 5 anni dell'80% per gli SPK contro un 63% nei PI (72). Dato che presso il Centro di Padova sono stati realizzati 8 PAK e solo un SPK, si potrebbe associare la riduzione degli *outcome* rispetto ai risultati dei ritrapianti nei grandi centri, oltre al piccolo numero di interventi realizzati fino ad ora, anche al tipo di trapianto effettuato.

8. CONCLUSIONI

Lo studio dei 252 trapianti effettuati presso il Centro di Padova ha permesso di mettere in evidenza i fattori che incidono maggiormente sul successo del trapianto e quali sono le accortezze da mantenere per garantire i migliori *outcome* sia in termini di sopravvivenza del paziente che dei *graft*. Ad oggi il trapianto di pancreas resta la soluzione più efficace per permettere un adeguato e duraturo controllo del diabete, garantendo un ripristino delle normali glicemie e un rallentamento quindi della progressione delle complicanze diabetiche associate. Per garantire tutti i benefici derivati dal trapianto resta fondamentale selezionare accuratamente sia i donatori che i riceventi. I primi devono essere preferibilmente giovani in quanto l'età incide enormemente sul rischio di complicanze post-operatorie associate alla precoce perdita del *graft* pancreatico e nel lungo termine sulla sopravvivenza stessa del paziente. Anche il sesso femminile del donatore è un parametro da considerare, soprattutto nei pazienti a più alto rischio, quali ad esempio i candidati a ritrapianto di pancreas, essendo esso associato a migliori risultati. Un altro elemento che ha inciso sui risultati dei trapianti di pancreas è stata senza dubbio l'introduzione sistemica della terapia di induzione e il miglioramento della terapia immunosoppressiva di mantenimento che hanno permesso di ridurre il numero di rigetti acuti. Inoltre, come affermato in letteratura i migliori risultati si riscontrano nei Centri ad alto volume di attività e il Centro di Padova, uno dei principali in Italia in ambito di trapianti di pancreas, ha mostrato risultati conformi con quelli dei grossi centri internazionali. Il ritrapianto nei pazienti che hanno perso il *graft* resta un'opzione valida che si associa a buoni risultati se effettuata in centri con valida expertise chirurgica e, soprattutto se preceduto da un'accurata selezione del donatore e del ricevente.

Sicuramente il limite principale dello studio in oggetto è la sua natura retrospettiva che analizza un periodo temporale molto ampio (30 anni di attività) per cui la raccolta di alcuni dati è risultata difficoltosa e non sempre completa nei dettagli.

In conclusione, i risultati ottenuti dal Centro di Padova si sono dimostrati essere in linea con i risultati pubblicati dagli altri centri ad alto volume a livello internazionale, soprattutto in merito alla sopravvivenza del paziente a lungo termine e alla funzionalità del *graft*, *outcome* da considerarsi di primaria importanza quando si valuta i risultati di un'attività trapiantologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Power AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. In: Harrison's principles of internal medicine. XX. McGraw Hill education; 2018.
2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2021;44:S15–33.
3. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;2034(54).
4. Akil AAS, Yassin E, Al-Maraghi A, Aliyev E, Al-Malki K, Fakhro KA. Diagnosis and treatment of type 1 diabetes at the dawn of the personalized medicine era. Vol. 19, *Journal of Translational Medicine*. BioMed Central Ltd; 2021.
5. Echeverri AF, Tobón GJ. Autoimmune diabetes mellitus (Type 1A) . El Rosario University Press. 2013.
6. Maddaloni E, Moretti C, Mignogna C, Buzzetti R. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update. Vol. 137, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. pag. 37–44.
7. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas: 10th edition*. International Diabetes Federation. 2021.
8. Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, Marchetti P, De Lio N, Perrone V, et al. Transplantation of the pancreas. *Curr Diab Rep*. ottobre 2012;12(5):568–79.
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Report 2022: Type 1 diabetes estimates in children and adults*. 2022.
10. Istituto Superiore di Sanità. *I dati per l'Italia del diabete, Sorveglianza PASSI*. Istituto Superiore di Sanità. 2021.
11. Ministero della Salute. *Diabete mellito tipo 1*. Ministero della Salute. 2022.
12. Jenssen T, Hartmann A, Birkeland KI. Long-term diabetes complications after pancreas transplantation. Vol. 22, *Current Opinion in Organ Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. pag. 382–8.
13. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2023;46(supp):S140–57.

14. Elsayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 1 gennaio 2023;46(supp):S111–27.
15. Nimri R, Nir J, Phillip M, Jesse TZ, Lea Shafer S. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther* [Internet]. 2019;0:1–12. Disponibile su: www.americantherapeutics.com
16. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. Disponibile su: <https://diasend.com/en>
17. Loss GE, Grewal HP. Transplant Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus. *The Ochsner Journal*. 2001.
18. Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, Vistoli F, Baronti W, Marchetti P, et al. Update on Pancreatic Transplantation in the Management of Diabetes. National Institutes of Health. Feingold KR. MDText.com, Inc; 2000.
19. CITR Coordinating Center. Collaborative Islet Transplant Registry: 11th Allograft report. Rockville; 2022 feb.
20. Rickels MR, Paul Robertson R. Pancreatic islet transplantation in humans: Recent progress and future directions. Vol. 40, *Endocrine Reviews*. Oxford University Press; 2019. pag. 631–68.
21. Shapiro AMJ, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 11 maggio 2017;13(5):268–77.
22. Vaithilingam V, Bal S, Tuch BE. Encapsulated Islet Transplantation: Where Do We Stand? *The Review of Diabetic Studies*. 2017;14(1):51–78.
23. Moassesfar S, Masharani U, Frassetto LA, Szot GL, Tavakol M, Stock PG, et al. A Comparative Analysis of the Safety, Efficacy, and Cost of Islet Versus Pancreas Transplantation in Nonuremic Patients with Type 1 Diabetes. *Am J Transplant*. febbraio 2016;16(2):518–26.
24. Gruessner AC, Gruessner RWG. The 2022 International Pancreas Transplant Registry Report-A Review. *Transplant Proc*. settembre 2022;54(7):1918–43.
25. Bahar SG, Devulapally P. Pancreas Transplantation [Internet]. *Treasure Island (FL)*; 2023 gen. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562338/?report=reader>
26. Centro Nazionale Trapianti. Attività della Rete Nazionale Trapianti: donazioni, trapianti, liste di attesa in Italia al 31 Dicembre 2022. 2023.

27. Squifflet JP, Gruessner RWG, Sutherland DER. The history of pancreas transplantation: Past, present and future. *Acta Chir Belg.* 2008;108(3):367–78.
28. Dholakia S, Oskrochi Y, Easton G, Papalois V. Advances in pancreas transplantation. *J R Soc Med.* 1 aprile 2016;109(4):141–6.
29. Aref A, Zayan T, Pararajasingam R, Sharma A, Halawa A. Pancreatic transplantation: Brief review of the current evidence. *World J Transplant.* 26 agosto 2019;9(4):81–93.
30. Siskind E, Maloney C, Akerman M, Alex A, Ashburn S, Barlow M, et al. An analysis of pancreas transplantation outcomes based on age groupings--an update of the UNOS database. *Clin Transplant.* settembre 2014;28(9):990–4.
31. Messner F, Leemkuil M, Yu Y, Massie AB, Krendl FJ, Benjamens S, et al. Recipient age and outcome after pancreas transplantation: a retrospective dual-center analysis. *Transplant International.* 1 aprile 2021;34(4):657–68.
32. Ablorsu E, Ghazanfar A, Mehra S, Campbell B, Riad H, Pararajasingam R, et al. Outcome of pancreas transplantation in recipients older than 50 years: a single-centre experience. *Transplantation.* 15 dicembre 2008;86(11):1511–4.
33. Schenker P, Vonend O, Krüger B, Klein T, Michalski S, Wunsch A, et al. Long-term results of pancreas transplantation in patients older than 50 years. *Transpl Int.* febbraio 2011;24(2):136–42.
34. Sampaio MS, Reddy PN, Kuo HT, Poommipanit N, Cho YW, Shah T, et al. Obesity was associated with inferior outcomes in simultaneous pancreas kidney transplant. *Transplantation.* maggio 2010;89(9):1117–25.
35. Bédât B, Niclauss N, Jannot AS, Andres A, Toso C, Morel P, et al. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation.* 15 gennaio 2015;99(1):94–9.
36. Owen RV, Thompson ER, Tingle SJ, Ibrahim IK, Manas DM, White SA, et al. Too Fat for Transplant? The Impact of Recipient BMI on Pancreas Transplant Outcomes. *Transplantation.* 1 aprile 2021;105(4):905–15.
37. Knapper JT, Raval Z, Harinstein ME, Friedewald JJ, Skaro AI, Abecassis MI, et al. Assessment and management of coronary artery disease in kidney

- and pancreas transplant candidates. Vol. 20, *Journal of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. pag. 51–8.
38. Fridell JA, Stratta RJ. Modern indications for referral for kidney and pancreas transplantation. Vol. 32, *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. Lippincott Williams and Wilkins; 2023. pag. 4–12.
39. Becker BN, Odorico JS, Becker YT, Groshek M, Werwinski C, Pirsch JD, et al. Simultaneous Pancreas-Kidney and Pancreas Transplantation [Internet]. 2001 nov. Disponibile su: <http://journals.lww.com/jasn>
40. Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. dicembre 2012;17(6):586–93.
41. Associazione Italiana di Immunogenetica e Biologia dei trapianti in sinergia con la Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO). *Linee-Guida AIBT per la Valutazione dell'Istocompatibilità nel Trapianto d'Organo*. 2016.
42. Fridell JA, Rogers J, Stratta RJ. The pancreas allograft donor: Current status, controversies, and challenges for the future. Vol. 24, *Clinical Transplantation*. 2010. pag. 433–49.
43. Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas transplantation: Solid organ and islet. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4).
44. Franz C, Görtz M, Wühl M, Kulu Y, Hoffmann K, Hackert T, et al. The role of pre-procurement pancreas suitability score (P-PASS) and pancreas donor risk index (PDRI) in the outcome of simultaneous pancreas and kidney or pancreas after kidney transplantation. *Ann Transplant*. 2019;24:439–45.
45. Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. Vol. 18, *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2013. pag. 83–8.
46. Vinkers MT, Rahmel AO, Slot MC, Smits JM, Schareck WD. How to recognize a suitable pancreas donor: a Eurotransplant study of preprocurement factors. *Transplant Proc*. giugno 2008;40(5):1275–8.
47. Axelrod DA, Sung RS, Meyer KH, Wolfe RA, Kaufman DB. Systematic evaluation of pancreas allograft quality, outcomes and geographic variation in utilization. *Am J Transplant*. aprile 2010;10(4):837–45.
48. Meirelles Júnior RF erreira, Salvalaggio P, Pacheco-Silva A. Pancreas transplantation: review. Vol. 13, *Einstein (São Paulo, Brazil)*. 2015. pag. 305–9.

49. Liong SY, Dixon RE, Chalmers N, Tavakoli A, Augustine T, O'Shea S. Complications following pancreatic transplantations: Imaging features. *Abdom Imaging*. aprile 2011;36(2):206–14.
50. Samoylova ML, Borle D, Ravindra K V. Pancreas Transplantation. *Surgical Clinics of North America*. febbraio 2019;99(1):87–101.
51. Laftavi MR, Gruessner A, Gruessner R. Surgery of pancreas transplantation. Vol. 22, *Current Opinion in Organ Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. pag. 389–97.
52. Stratta RJ, Farney AC, Rogers J, Orlando G. Immunosuppression for pancreas transplantation with an emphasis on antibody induction strategies: Review and perspective. Vol. 10, *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014. pag. 117–32.
53. Boggi U, Vistoli F, Andres A, Arbogast HP, Badet L, Baronti W, et al. First World Consensus Conference on pancreas transplantation: Part II – recommendations. *American Journal of Transplantation*. 1 settembre 2021;21(S3):17–59.
54. Niederhaus S V., Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. Vol. 26, *Transplant International*. 2013. pag. 704–14.
55. Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: What is in the pipeline? Vol. 18, *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2013. pag. 76–82.
56. Redfield RR, Scalea JR, Odorico JS. Simultaneous pancreas and kidney transplantation: Current trends and future directions. Vol. 20, *Current Opinion in Organ Transplantation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. pag. 94–102.
57. Safarini O A, Keshavamurthy C, Patel P. Calcineurin Inhibitors. *StatPearls*. 2022.
58. Allison A. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 4 marzo 2005;14(3_suppl):2–8.
59. Kandaswamy R, Stock PG, Miller JM, White J, Booker SE, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2021 Annual Data Report: Pancreas. *American Journal of Transplantation*. febbraio 2023;23(2):S121–77.
60. Troppmann C. Complications after pancreas transplantation. Vol. 15, *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2010. pag. 112–8.

61. Hakeem A, Chen J, Iype S, Clatworthy MR, Watson CJE, Godfrey EM, et al. Pancreatic allograft thrombosis: Suggestion for a CT grading system and management algorithm. *American Journal of Transplantation*. 1 gennaio 2018;18(1):163–79.
62. Goodman J, Becker YT. Pancreas surgical complications. Vol. 14, *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2009. pag. 85–9.
63. Lindahl JP, Reinholt FP, Eide IA, Hartmann A, Midtvedt K, Holdaas H, et al. In patients with type 1 diabetes simultaneous pancreas and kidney transplantation preserves long-term kidney graft ultrastructure and function better than transplantation of kidney alone. *Diabetologia*. 1 ottobre 2014;57(11):2357–65.
64. Arnold R, Pussell BA, Pianta TJ, Lin CSY, Kiernan MC, Krishnan A V. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. settembre 2013;13(9):2426–32.
65. Gruessner AC, Gruessner RWG. Pancreas transplantation of US and Non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Review of Diabetic Studies*. 1 marzo 2016;13(1):35–58.
66. Kopp WH, Verhagen MJJ, Blok JJ, Huurman VAL, De Fijter JW, De Koning EJ, et al. Thirty Years of Pancreas Transplantation at Leiden University Medical Center: Long-term Follow-up in a Large Eurotransplant Center. *Transplantation*. 1 settembre 2015;99(9):e145–51.
67. Ling JEH, Choo SZ, Polkinghorne KR, Kanellis J. Solid pancreas transplant outcomes with increased donor and recipient ages compared with reference ages: a systematic review. *Intern Med J*. 23 settembre 2022;52(9):1569–86.
68. Catena F, Nardo B, Liviano d’Arcangelo G, Stefoni S, Arpesella G, Faenza A, et al. De novo malignancies after organ transplantation. *Transplant Proc*. febbraio 2001;33(1–2):1858–9.
69. Callaghan CJ, Ibrahim M, Counter C, Casey J, Friend PJ, Watson CJE, et al. Outcomes after simultaneous pancreas–kidney transplantation from donation after circulatory death donors: A UK registry analysis. *American Journal of Transplantation*. novembre 2021;21(11):3673–83.

70. Sharda B, Jay CL, Gurung K, Harriman D, Gurram V, Farney AC, et al. Improved surgical outcomes following simultaneous pancreas-kidney transplantation in the contemporary era. *Clin Transplant*. 8 novembre 2022;36(11).
71. Montagud-Marrahi E, Cuadrado-Payán E, Hermida E, Cacho J, Cucchiari D, Revuelta I, et al. Preemptive simultaneous pancreas kidney transplantation has survival benefit to patients. *Kidney Int*. agosto 2022;102(2):421–30.
72. Gasteiger S, Cardini B, Göbel G, Oberhuber R, Messner F, Resch T, et al. Outcomes of pancreas retransplantation in patients with pancreas graft failure. *British Journal of Surgery*. 1 dicembre 2018;105(13):1816–24.