

WOLANIN, Marta, STACHYRA, Bartłomiej, STAWIKOWSKI, Cezary, ZIELONKA, Bartłomiej, OSIŃSKA, Aleksandra, WOLANIN, Izabela, MADEJ, Karolina, DENGLER, Barbara, KOWALCZYK, Ilona & KRAWIEC, Paulina. Pancreatic Islet Transplantation in Patients suffering from Type 1 diabetes - Indications, methods, possible risks and future directions: A literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;32(1):47-63. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.32.01.004> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43666> <https://zenodo.org/record/7954555>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 23.04.2023. Revised: 10.05.2023. Accepted: 21.05.2023. Published: 21.05.2023.

Pancreatic Islet Transplantation in Patients suffering from Type 1 diabetes - Indications, methods, possible risks and future directions: A literature review

Przeszczep wysp trzustkowych u chorych na cukrzycę typu 1 – wskazania, metody, możliwe zagrożenia i kierunki na przyszłość: przegląd piśmiennictwa

Marta Wolanin ¹, Bartłomiej Stachyra ², Cezary Stawikowski ³, Bartłomiej Zielonka ⁴, Aleksandra Osińska ⁵, Izabela Wolanin ⁶, Karolina Madej ⁷, Barbara Dengler ⁸, Ilona Kowalczyk ⁹, Paulina Krawiec ¹⁰.

¹ Marta Wolanin

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0000-3988-346X>

marta.wolanin03@gmail.com

² Bartłomiej Stachyra

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0009-2119-416X>

bartlomiej.stachyra@gmail.com

³ Cezary Stawikowski

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0003-3026-8617>

cezary.stawikowski@gmail.com

⁴ Bartłomiej Zielonka

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0000-0001-7788-1342>

bvrtlomiej.zi@gmail.com

⁵ Aleksandra Osińska

1 Military Clinical Hospital in Lublin

<https://orcid.org/0009-0002-0351-9724>

aleksandraosinska23@gmail.com

⁶ Izabela Wolanin
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0009-0001-3290-5635>
izabela-wolanin@wp.pl

⁷ Karolina Madej
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0009-0007-4571-6650>
karolinamadej01@gmail.com

⁸ Barbara Dengler
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0009-0001-8220-8264>
barbaradengler@poczta.fm

⁹ Ilona Kowalczyk
Independent Public Clinical Hospital prof. W. Orłowski CMKP in Warsaw
<https://orcid.org/0000-0002-8669-3068>
ilonaxkowalczyk@gmail.com

¹⁰ Paulina Krawiec
1 Military Clinical Hospital in Lublin
<https://orcid.org/0000-0002-9527-5837>
paulina.krawiec96@gmail.com

Abstract:

Introduction: Type 1 diabetes is a common and debilitating disease that requires regular glycemic control to prevent potentially fatal hypoglycemia.

Objective: The aim of this study is to demonstrate the purpose, process, and consequences of pancreatic islet transplantation in patients with type 1 diabetes. Additionally, the results of the procedure after several years are described based on the available publications.

Materials and Methods: The authors created a summary of available publications on pancreatic islet transplantation, based on databases such as PubMed and Google Scholar. Using the terms listed in the "key words" section, the authors searched for relevant information in other scientific papers to create the following review.

Conclusions: Reducing the number of donors and developing alternative sources of pancreatic islet cells for transplantation is an active area of research, that promises to expand access and indications for pancreatic islet transplantation in future diabetes treatment.

Key words: diabetes; type 1 diabetes; pancreatic islet transplantation; diabetes treatment; β cells; hypoglycemia;

Abstrakt

Wprowadzenie: Cukrzyca typu 1 jest powszechną oraz uciążliwą chorobą, gdyż wymaga regularnej kontroli glikemii, aby zapobiec śmiertelnej w skutkach hipoglikemii.

Cel pracy: Celem poniższej pracy jest pokazanie w jakim celu, na czym polega oraz jakie są skutki przeszczepiania wysp trzustkowych u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dodatkowo na podstawie dostępnych publikacji opisane zostały rezultaty po kilku latach od zabiegu.

Materiały i metodyka: Autorzy w oparciu o bazy danych takie jak PubMed oraz Google Scholar stworzyli pracę podsumowującą przegląd dostępnych obecnie publikacji, dotyczących przeszczepiania wysp trzustkowych. Autorzy, posługując się terminami zawartymi w rubryce „słowa kluczowe”, poszukiwali dostępnych informacji zawartych w innych pracach naukowych, na podstawie, której stworzyli poniższy przegląd.

Wnioski: Zmniejszenie liczby dawców oraz rozwój alternatywnych źródeł komórek wysp trzustkowych do przeszczepów jest nadal aktywnym obszarem badań, który obiecuje poszerzenie dostępu i wskazań do przeszczepiania wysp trzustkowych w przyszłym leczeniu cukrzycy.

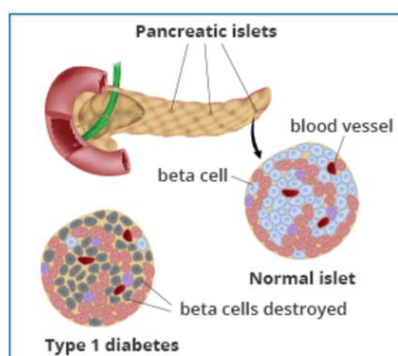
Słowa kluczowe: cukrzyca; cukrzyca typu 1; przeszczepienie wysp trzustkowych; leczenie cukrzycy; komórki β ; hipoglikemia;

1. Wstęp

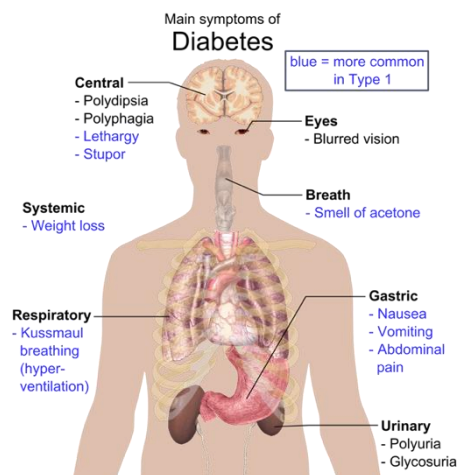
Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną i stanowi około 5-10% rozpoznanych przypadków cukrzycy [9]. Rozpoczyna się zazwyczaj we wczesnym wieku, czyli u dzieci i młodych dorosłych [3]. Jest to dosyć uciążliwa choroba, gdyż wymaga regularnej kontroli glikemii i podaży insuliny w postaci wstrzyknięć podskórnych, a niestosowanie się do odpowiedniego leczenia może być bardzo groźne w skutkach. Najbardziej boimy się napadów nieświadomej hipoglikemii, co może prowadzić nawet do śmierci. Dlatego też alternatywnie u chorych z cukrzycą typu 1 wykonuje się allogeniczne przeszczepienie wysp trzustkowych wyizolowanych z trzustki dawcy zmarłego, w trzech możliwych wariantach [7]:

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

Poniższa praca poświęcona jest pierwszej z wymienionych metod a mianowicie przeszczepieniu samych wysp trzustkowych.



Rysunek 1. Komórki beta wysp trzustkowych [20]



Rysunek 2. Przegląd najczęstszych objawów cukrzycy [4]

2. Cukrzyca typu 1

Cukrzyca typu 1, inaczej zwana jako cukrzyca insulinozależna, jest chorobą autoimmunologiczną, w której komórki trzustki produkujące insulinę (komórki beta wysp trzustkowych) są niszczone przez układ immunologiczny, w następstwie czego dochodzi do utraty jej wydzielania [1]. Insulina to hormon niezbędny komórkom do przetwarzania glukozy z krwi na energię, a także pomaga w regulacji poziomu glukozy we krwi [2]. U osób chorych na cukrzycę typu 1 poziom glukozy we krwi przed wprowadzeniem leczenia jest wysoki. Przyczyna tej choroby jest nie do końca znana, aczkolwiek według naukowców mogą to być czynniki genetyczne, a także czynniki środowiskowe, takie jak wirusy, które mogą stanowić czynnik wywołujący [3]. Objawy cukrzycy typu 1, w przeciwieństwie do typu 2, mogą się rozwinąć w bardzo krótkim czasie, wśród nich wyróżniamy [3]:

- częste oddawanie moczu
- wzmożone pragnienie
- wzmożony apetyt
- spadek masy ciała
- nieostre widzenie
- zmęczenie
- spowolnione gojenie się ran

Rozpoznanie stawia się na podstawie wyników stężenia glukozy we krwi, czy też na podstawie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c) we krwi [5], natomiast typ 1 różnicuje

się od typu 2 poprzez oznaczenie autoprzeciwciał. Nie jest znany sposób zapobiegania cukrzycy typu 1 [1], a leczenie polega na podawaniu insuliny, co jest niezbędne do przeżycia [3]. Insulinoterapia zazwyczaj polega na wstrzyknięciach podskórnych, ale może być również za pomocą pompy insulinowej [6]. Dodatkowo istotna jest dieta cukrzycowa oraz aktywność ruchowa [2]. Mimo prowadzonej suplementacji insuliny, nawet z wykorzystaniem nowoczesnych pomp insulinowych, wartości glikemii u tych chorych często wahają się w bardzo szerokim zakresie i są dalekie od tych obserwowanych w obecności funkcjonujących wysp trzustkowych. Chwiejny przebieg cukrzycy przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań [7]. Nieleczona cukrzyca może prowadzić do poważnych powikłań [1]. Powikłania o stosunkowo nagłym początku to kwasica ketonowa oraz śpiączka hiperosmolarna [8]. Do powikłań długoterminowych należą: choroby sercowo-naczyniowe, udar niedokrwienny, niewydolność nerek, zespół stopy cukrzycowej oraz retinopatia cukrzycowa [1].

Im dłużej trwa cukrzyca, tym większe ryzyko pojawienia się napadów nieświadomej hipoglikemii [10, 11]. Zanikają fizjologiczne objawy związane z obniżeniem stężenia glukozy we krwi, takie jak: poczucie głodu, tachykardia, pobudzenie, które stymulowałyby chorego do zjedzenia posiłku lub wypicia słodkiego płynu.

Dlatego też dla chorych, u których metody konwencjonalne okazały się niewystarczające, w leczeniu alternatywą może być transplantacja trzustki lub samych wysp trzustkowych.

3. Przeszczepienie wysp trzustkowych

3.1. Wskazania i przeciwwskazania

Wskazaniami do wykonania przeszczepienia samych wysp trzustkowych (ITA) jest cukrzyca typu 1 - bez towarzyszącej niewydolności nerek, z towarzyszącymi częstymi i ciężkimi epizodami hipoglikemii; bez objawów prodromalnych z progiem odczuwania hipoglikemii poniżej 50 mg/dl (ryzyko śmiertelnej neuroglikopenii); z chwiejnym przebiegiem mimo prób modyfikacji leczenia; ze złą kontrolą metaboliczną; z nawracającymi kwasicami ketonowymi; lub z dużymi problemami emocjonalnymi związanymi z terapią egzogenną insuliną [11].

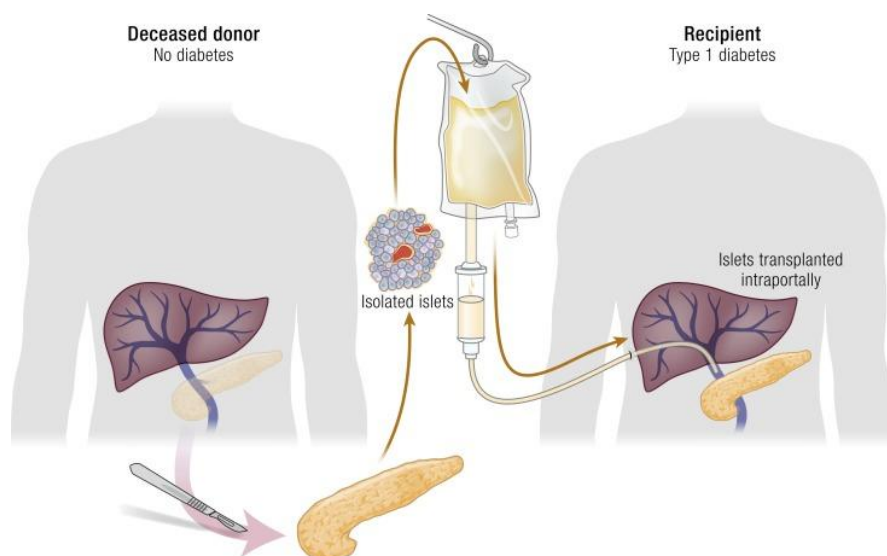
Tabela.1. Wskazania i przeciwwskazania do zabiegu przeszczepiania wysp trzustkowych [7]

Wskazania
<p>Cukrzyca typu 1 trwająca 5 lat i dłużej z minimum jednym poniższym towarzyszącym powikłaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> — epizody hipoglikemii bez objawów poprzedzających lub z objawami niedoczerwienia centralnego układu nerwowego LUB — łabliwość metaboliczna rozumiana jako przynajmniej dwa epizody ciężkiej hipoglikemii lub przynajmniej dwie hospitalizacje z powodu kwasicy ketonowej w ciągu roku LUB — hemoglobina glikowana (HbA_{1c}) powyżej 7% mimo prowadzenia intensywnej insulinoterapii — brak wydzielenia C-peptydu (< 0,3 ng/ml) na czczo
Przeciwwskazania
<p>Przeciwwskazania bezwzględne:</p> <ul style="list-style-type: none"> — białoty narządów innych niż nerka, poza tymi białkami trzustki, którzy utracili funkcję przeszczepionej trzustki — niestabilna lub nieleczona proliferacyjna retinopatia cukrzycowa — czynna infekcja, w tym wirusowe zapalenia wątroby typu B lub C — inwazyjna aspergiloza, histoplazmoza, kokcydioidomykoza w ciągu ostatnich 12 miesięcy — ciężkie, współistniejące schorzenia układu sercowo-naczyniowego: zawał serca przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy; niewydolność serca z frakcją wyrzutową poniżej 30% — Klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min oceniany na podstawie 24-godzinnej zbiórki moczu i/lub szacunkowego współczynnika filtracji kłębuskowej CKD-EPI poniżej 60 ml/min/1,73 m² (jeżeli istnieje podejrzenie, że ocena funkcji nerek za pomocą ww. metod może być nieadekwatna, wskazana jest dokładniejsza ocena, np. za pomocą scyntygrafii DTPA), poza chorymi ze schyłkową niewydolnością nerek kwalifikowanych do przeszczepienia nerki lub będący już po przeszczepie — marskość wątroby — ostre zapalenie trzustki — aktywna choroba nowotworowa lub wyleczona choroba nowotworowa przed upływem odpowiedniego okresu karencji — dodatni test ciążyowy — pozytywny <i>cross-match</i> — alkoholizm lub narkomania — niestabilna choroba psychiczna lub źle kontrolowana farmakologicznie, brak możliwości współpracy ze względu na charakteropatję cukrzycową — niemożność wyrażenia świadomej zgody na zabieg <p>Przeciwwskazania względne:</p> <ul style="list-style-type: none"> — nikotynizm (wymagana 6-miesięczna abstinencja) — stan po amputacjach kończyn dolnych, stan po udarze — aktywna choroba wrzodowa — nadciśnienie wrotne — choroba wątroby w wywiadzie lub nieprawidłowości obecne w badaniach laboratoryjnych (tj. aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i asparaginianowej (AspAT) > 3 × norma], z wyłączeniem zespołu Gilberta

Badania pokazują, iż czynnikami wpływającymi na powodzenie przeszczepienia są: wiek >35 lat, zapotrzebowanie na insulinę <1.0/kg oraz waga <85kg [12].

3.2.Procedura przeszczepiania wysp trzustkowych

Standardowa metoda przeszczepienia wysp trzustkowych wymaga pobrania trzustki od zmarłego dawcy niechorującego na cukrzycę za życia. Pobieranie, przechowywanie oraz transport pobranej trzustki wymagają takiej samej opieki jak w przypadku transplantacji całego organu [13]. Następnie należy wyizolować z pobranej trzustki wyspy trzustkowe. Wyizolowane wysepki są hodowane przez 72 godziny, aby ocenić ich żywotność i funkcjonalność poprzez ich reakcję na poziomy glukozy [15]. Wówczas umieszczane są w płynie zawierającym ludzkie albuminy i heparynę. Kolejnym krokiem jest infuzja wyżej wymienionej mieszaniny do żyły wrotnej chorego. Cewnik do żyły wrotnej wprowadza się przezskórnie i przezwątrobowo w znieczuleniu miejscowym pod kontrolą ultrasonografii (USG) i fluoroskopii lub w trakcie minilaparotomii w znieczuleniu ogólnym przez gałęzie żył okrzęnicznych. Wysepki wędrują do wątroby, gdzie osiadają, wbudowują się w tkankę wątroby i podejmują funkcję endokrynną. Przed infuzją wysepki trzustkowe oczyszczane są z tkanki egzokrynnnej w celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy żyły wrotnej [7].



Rysunek 3. Procedura przeszczepiania wysp trzustkowych [13].

Opieka nad biorcą wysp trzustkowych wymaga dużej uwagi, aby zmniejszyć szanse na wystąpienie zapalenia oraz zminimalizować ryzyko krwawienia czy też zakrzepicy, jednocześnie zachowując prawidłowe stężenie glukozy we krwi, co jest kluczowe dla przeżycia wysp trzustkowych do momentu przyjęcia się przeszczepu [13].

W efekcie przeszczepienia wysp trzustkowych istnieje duża szansa na zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę i - co najważniejsze - ustąpienie incydentów nieświadomych spadków poziomu glikemii. Niekiedy dochodzi do całkowitego uwolnienia się od konieczności podawania insuliny. U części chorych wykonuje się 2 i 3 przeszczepienia wysp trzustkowych, aby uzyskać całkowitą niezależność od insuliny [14]. Z najnowszych badań wynika, że dla lepszego efektu niezbędne jest przeszczepienie wysp trzustkowych od przynajmniej 3 dawców [17].

Pokładane są duże nadzieje w przeszczepianiu wysp trzustkowych w leczeniu cukrzycy typu 1. Niestety problemem pozostaje kontrola nad powikłaniami potransplantacyjnymi, aby nie dopuścić do odrzucenia przeszczepu [16].

Aby ograniczyć ryzyko odrzucenia przeszczepu, biorcy są zmuszeni do przyjmowania leczenia immunosupresyjnego. Niestety pacjenci z cukrzycą typu 1 są już obciążeni przeciwciałami autoimmunologicznymi, dlatego ryzyko odrzucenia jest u nich większe [17].

3.3. Korzyści i powikłania

Oczekiwane korzyści po udanym przeszczepieniu wysp trzustkowych to, między innymi: mniejsze zapotrzebowanie lub niezależność od insuliny, mniejsza ilość lub brak epizodów hipoglikemii, polepszona świadomość epizodów hipoglikemii, dzięki czemu można zapobiec poważnej hipoglikemii [20].

Powikłaniami podczas takiego zabiegu może być krwawienie czy też zakrzepica żyły wrotnej [21]. Najczęstszym powikłaniem pozabiegowym zgłaszanym przez pacjentów jest dyskomfort oraz lekki ból w okolicy wprowadzenia cewnika do żyły wrotnej, problem ten dotyczy około 50% chorych [22]. Często spotykany jest również wzrost poziomu transaminazy alaninowej oraz asparaginianowej we krwi, który ulega normalizacji po około miesiącu bez potrzeby interweniowania [23]. Ryzyko śmierci w wyniku transplantacji wysp trzustkowych jest niezmiernie niskie, a w zarejestrowanych przypadkach większość była powiązana z powikłaniami cukrzycy, a nie zabiegu [24]. Dodatkowo przeszczepione wysepki są uszkodzane przez wiele wyzwań, w tym natychmiastową reakcję zapalną za pośrednictwem krwi (IBMIR), cytokiny zapalne, uszkodzenie spowodowane niedotlenieniem / reperfuzją i odrzucenie immunologiczne [32].

3.4. Rezultaty

Według badania przeprowadzonego w roku 2005, aż 58% osób po przeszczepie wysp trzustkowych uzyskały całkowitą niezależność od insuliny po roku od operacji [18]. W pracy opublikowanej w roku 2016 podano, że w pięciu badaniach z lat 2005-2012 uzyskano brak konieczności insulinoterapii u 50-70% badanych [19].

W kolejnym badaniu z roku 2005 wprowadzono pojęcie wskaźnika „ β -score”, który został porównany do skali Apgar stosowanej w neonatologii. Służy on do oceny adekwatności funkcji komórek β . Na jego wynik składa się wiele składowych, m.in. wartości glukozy w osoczu na czczo, HbA1c, niezależności od insuliny oraz zapotrzebowania na nią, czy też oznaczanie stymulowanych poziomów peptydu C. Wynik podaje się w skali od 0 do 8, gdzie 0 to całkowity brak funkcji komórek β , a 8 to wynik idealny, przy czym już wynik 2 wskazuje na normalne działanie komórek β . System punktacji przedstawiono w Tabeli 2. Podsumowując pracę, „ β -score” jest to prosty system punktacji, który obejmuje kontrolę glikemii, leczenie cukrzycy i przeżycie komórek β , odpowiedni jako ogólna miara sukcesu

przeszczepu komórek β . Wynik β daje zintegrowaną miarę funkcji komórek β , która może być bardziej użyteczna niż ocena obecności lub braku niezależności od insuliny [25].

Tabela.2. System punktacji „ β -score”[25]

Determination of components of the β -score

Components	Score of 2	Score of 1	Score of 0
Fasting plasma glucose (mmol/l)	≤ 5.5	5.6–6.9	≥ 7.0
HbA _{1c} (%)	≤ 6.1	6.2–6.9	≥ 7.0
Daily insulin (units/kg) or OHA use	—	0.01–0.24 and/or OHA use	≥ 0.25
Stimulated C-peptide (nmol/l)	$\geq 0.3^*$	0.1–0.29	$< 0.1^\dagger$

* If fasting C-peptide was ≥ 0.3 nmol/l, then the stimulated C-peptide level was assumed to be ≥ 0.3 nmol/l.

† If stimulated C-peptide was < 0.1 nmol/l, then an overall score of 0 was awarded.

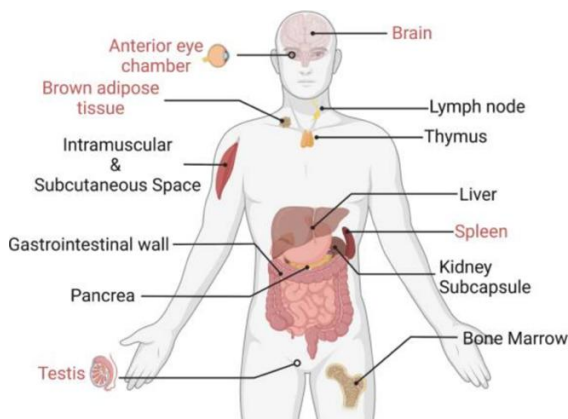
W badaniu z roku 2019 oceniane były wyniki allogenicznego przeszczepu wysp trzustkowych u pacjentów z cukrzycą typu 1 i nieświadomością hipoglikemii i / lub wcześniejszym przeszczepem nerki. Po 10 latach funkcję przeszczepu utrzymano u 75% pacjentów, a 28% pacjentów spełniło główny punkt końcowy badania: niezależność od insuliny z HbA_{1c} $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) [26]. Ogólnie rzecz biorąc, wyniki 10-letnie wydają się porównywalne z wynikami uzyskanymi po przeszczepieniu trzustki, gdy zaproponowano je dla tych samych wskazań [27]. Potwierdzono również, że długoterminowe wyniki były najpierw związane z pierwotną funkcją przeszczepu, ocenianą 1 miesiąc po ostatnim wlewie wysepek [28].

Celem badania z roku 2022 było określenie długoterminowych wyników przeszczepu wysepek trzustkowych u dorosłych z cukrzycą typu 1 powikłaną upośledzoną świadomością hipoglikemii. W badaniu tym obserwowano przez okres 8 lat po infuzji wysepek trzustkowych w warunkach standaryzowanej immunosupresji. Spośród 48 biorców wysepek 26 ukończyło długoterminową obserwację z funkcją przeszczepu wysepek, 15 wycofało się z obserwacji z funkcją przeszczepu wysepek, a 7 doświadczyło niepowodzenia przeszczepu. Aktuariałne przeżycie przeszczepu wysp trzustkowych w medianie i końcowej obserwacji wyniosło 84% i 56% dla samych wysepek. Dodatkowo brak ciężkiej hipoglikemii utrzymywał się na poziomie $>90\%$ [29].

3.5. Alternatywne miejsca przeszczepienia wysp trzustkowych

Pomimo tego, że przeszczep wysp trzustkowych udowodnił swoją długoterminową skuteczność w ciągu ostatnich dziesięcioleci, niedobór dawców i odpowiedź immunologiczna po przeszczepie ograniczają jego powszechne stosowanie. Wraz z rozwojem technologii komórek macierzystych i modyfikacji genetycznych możliwe staje się dostarczenie nieograniczonej liczby komórek produkujących insulinę [30]. Dlatego też, to jak chronić przeszczepione wysepki bez długotrwałego stosowania ogólnoustrojowej immunosupresji, stało się skoncentrowanym obszarem badań [31].

Do przeszczepu wysp trzustkowych należy podać optymalne miejsce z długoterminową cechą przeszczepu. W idealnym przypadku miejsce to powinno oferować żyłne porty drenażowe umożliwiające stabilizację poziomu glukozy we krwi. Ponadto potencjalne miejsce powinno zapewniać podobne ciśnienie tlenu jak trzustka [30]. Niektórzy naukowcy wskazywali, że miejsce to powinno również zapewniać łatwy dostęp do monitorowania funkcjonalnego i morfologicznego wysepki po przeszczepie [33]. Jeśli chodzi o odpowiedź immunologiczną, miejsca przeszczepu powinny mieć ograniczoną ekspozycję na krew i komórki odpornościowe, aby zapobiec reakcjom zapalnym. W rzeczywistości idealna lokalizacja spełniająca wszystkie wymagania nie została jeszcze zidentyfikowana [34].



Rysunek 4. Eksperymentalne miejsca przeszczepu wysepki (miejsca uprzywilejowane immunologicznie zaznaczono na czerwono) [34]

Wątroba (żyła wrotna) jest obecnie preferowanym miejscem przeszczepu wysp trzustkowych, stanowiąc około 90% klinicznych przeszczepów wysp trzustkowych.

Natomiast mózg, jądro i przednia komora oka to narządy, które hamują odpowiedź immunologiczną i dlatego są znane jako uprzywilejowane miejsca immunologiczne. W takich miejscach reakcje immunologiczne są w dużej mierze lub całkowicie stłumione, co pozwala

uniknąć wielu problemów immunologicznych, z którymi kiedyś borykały się przeszczepy wysepek. Te uprzywilejowane immunologicznie miejsca ponownie zwizualizowały transplantację wysepek i stanowiły cenną okazję do przedłużenia przeżycia alloprzeszczepu. Jednak ich mechanizmy uprzywilejowania immunologicznego nie są jasno poznane [30].

Jak dotąd przeszczep wysepek do komory przedniej oka został zatwierdzony przez FDA do badań klinicznych [35]. Jednak biorąc pod uwagę dyskomfort i potencjalny wpływ na widzenie, biorcy są ograniczeni do tych pacjentów z cukrzycą, którzy mają co najmniej jedno oko z rozległą utratą wzroku różnego stopnia, począwszy od niewidzenia ruchów ręki do braku percepcji światła. Tymczasem niektórzy badacze obawiają się, że przeszczepione wysepki w tym miejscu są nadal podatne na autoimmunizację, przypominając nam, że nadal może być wymagana immunomodulacja [36].

Kolejnym potencjalnym miejscem przeszczepu są jądra. Udowodniono, że dojazdowe przeszczepienie wysepek spowodowało dobrą funkcję metaboliczną, która jest zdolna do utrzymania euglikemii u szczurów [37] i wykazuje opóźnione odrzucenie zarówno w przeszczepie allogenicznym, jak i heteroprzeszczepie. Podczas gdy jądro może nie przyjąć dużej liczby wysepek w celu przywrócenia normoglikemii [38], przeszczep wysepek jądra może być przeprowadzony jako pionierska procedura mająca na celu wywołanie tolerancji obwodowej i ochronę drugiego miejsca, które może przyjąć odpowiednią wielkość przeszczepu.

Uprzywilejowane właściwości immunologiczne i doskonałe zaopatrzenie w składniki odżywcze sprawiają, że jama podpajęczynówkowa mózgu jest możliwym miejscem przeszczepu [30]. Pomimo obiecujących wyników badań wykonanych na szczurach [39,40], biorąc pod uwagę ryzyko kraniotomii i trudność zastosowania klinicznego, mózg jako alternatywne miejsce przeszczepu jest nadal przedmiotem dyskusji i wymaga pogłębionych badań.

3.6. Alternatywne źródła wysepek

Ze względu na potrzebę przeszczepiania wysepek trzustkowych od kilku dawców oraz przytłaczający niedobór allogenicznych wysepek dawców, pożądane są alternatywne źródła wysepek [41]. Przykładem takiego źródła narządów oraz komórek mogą stanowić świnię, nawet po uwzględnieniu potencjalnego ryzyka ksenotransplantacji i zakażenia endogennym

retrowirusem świń [42,43]. Pierwsze takie przeszczepienie komórek płodowych świni przypominających wysepki pacjentom z cukrzycą z wykorzystaniem leków immunosupresyjnych odnotowano w 1994 roku [44]. Jednak nie uzyskano zmniejszenia dawki insuliny podawanej we wstrzyknięciu.

Pochodzące z komórek macierzystych komórki progenitorowe trzustki i komórki produkujące insulinę są również obiecującym źródłem komórek do terapii zastępczych komórek β w cukrzycy typu 1. Komórki te są często łączone z makrokapsułkowaniem, co zapewnia izolację immunologiczną i eliminuje potrzebę stosowania leków immunosupresyjnych. Ponadto istnieje możliwość ich usunięcia z biorcy w nagłych przypadkach, głównie ze względu na rakotwórczość pochodzącą z nieodróżnicowanych embrionalnych lub pluripotencjalnych komórek macierzystych, które mogą wchodzić w skład przeszczepionych skupisk komórek. Chociaż komórki progenitorowe trzustki pochodzące z komórek macierzystych i komórki produkujące insulinę są bardziej odporne na niedotlenienie i niedobór składników odżywczych niż dojrzałe wysepki, nie osiągnięto jeszcze długoterminowej żywotności [45,46].

4. Wnioski

Podsumowując, procedury przeszczepiania wysp trzustkowych są ustalone dla pacjentów z cukrzycą typu 1, u których podanie allogenicznych wysepek może zapewnić docelową kontrolę glikemii, często bez konieczności stosowania insulinoterapii. Allotransplantacja wysp trzustkowych jest najczęściej wskazana w celu złagodzenia ciężkiej hipoglikemii i poprawy jakości życia pacjentów z nadmierną chwiejnością glikemii lub nieświadomości hipoglikemii, a także w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów już wymagających immunosupresji w celu wsparcia innego przeszczepionego narządu (np. przeszczep nerki).

Niezależność od insuliny odczuwa około połowa biorców allowysepek, przy czym czasami otrzymują wysepki z drugiej (lub trzeciej) trzustki dawcy i zależy od funkcjonalnej masy komórek β wysepek, które przeżyły wszczepienie. Poprawa wyników dla allowysepek była wystarczająco silna, aby rozważyć przeszczep wysepek jako uzupełniającą alternatywę dla pojedynczego przeszczepu całej trzustki, podczas gdy niezależność od insuliny występuje częściej, gdy przeszczep trzustki jest wykonywany jednocześnie z przeszczepem nerki od tego samego dawcy narządu. W dalszym ciągu prowadzone są badania i oceniane są nowe podejścia mające na celu dalsze zmniejszenie szkodliwych konsekwencji zapalenia okołoprzeszczepowego na skuteczność wewnątrzwartrobowego wszczepienia allowysepek, co

może częściej skutkować niezależnością od insuliny i wymagać mniejszej liczby trzustek dawcy [13].

Piśmiennictwo

1. ["Diabetes Fact sheet N°312"](#). WHO. November 2016. [Archived](#) from the original on 26 August 2013. Retrieved 29 May 2017.
2. ["Types of Diabetes"](#). NIDDK. February 2014. Archived from the original on 16 August 2016. Retrieved 31 July 2016.
3. ["Causes of Diabetes"](#). NIDDK. August 2014. Archived from the original on 10 August 2016. Retrieved 31 July 2016.
4. Häggström, Mikael (2014). ["Medical gallery of Mikael Häggström 2014"](#). *WikiJournal of Medicine* 1,
5. ["Diagnosis of Diabetes and Prediabetes"](#). NIDDK. May 2015. Archived from the original on 16 August 2016. Retrieved 31 July 2016.
6. ["Alternative Devices for Taking Insulin"](#). NIDDK. July 2016. [Archived](#) from the original on 16 August 2016. Retrieved 31 July 2016.
7. Justyna Gołębiewska, Piotr Witkowski, Alicja Dębska-Ślizień "Przeszczepianie wysp trzustkowych (Pancreatic islets transplantation)". ViaMedica 2018.
8. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL (July 2014). ["Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association"](#)
9. Daneman D (March 2006). "Type 1 diabetes". *Lancet*.
10. Cryer P.E. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592–3601.
11. Pedersen-Bjergaard U., Pramming S., Heller S.R. i wsp. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 479–486.
12. Othonos N, Choudhary P. Who Should Be Considered for Islet Transplantation Alone? *Curr Diab Rep.* 2017 Apr;17(4):23. doi: 10.1007/s11892-017-0847-6. Erratum in: *Curr Diab Rep.* 2017 Apr;17(4):29. PMID: 28293906; PMCID: PMC5350263.
13. Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):631-668. doi: 10.1210/er.2018-00154. PMID: 30541144; PMCID: PMC6424003.

14. Z dostępu: <https://uck.pl/news/wyspy.html>. Stan na dzień: 14.03.2023r.
15. Jeyagaran A, Lu CE, Zbinden A, Birkenfeld AL, Brucker SY, Layland SL. Type 1 diabetes and engineering enhanced islet transplantation. *Adv Drug Deliv Rev.* 2022 Oct;189:114481. doi: 10.1016/j.addr.2022.114481. Epub 2022 Aug 21. PMID: 36002043; PMCID: PMC9531713.
16. Cayabyab F, Nih LR, Yoshihara E. Advances in Pancreatic Islet Transplantation Sites for the Treatment of Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 13;12:732431. doi: 10.3389/fendo.2021.732431. PMID: 34589059; PMCID: PMC8473744.
17. Kale A, Rogers NM. No Time to Die-How Islets Meet Their Demise in Transplantation. *Cells.* 2023 Mar 3;12(5):796. doi: 10.3390/cells12050796. PMID: 36899932; PMCID: PMC10000424.
18. Close NC, Hering BJ, Eggerman TL (March 2005). "Results from the inaugural year of the Collaborative Islet Transplant Registry". *Transplantation Proceedings.* 37 (2): 1305–8.
19. Shapiro, A. M. James; Pokrywczynska, Marta; Ricordi, Camillo (2016-11-11). "Clinical pancreatic islet transplantation". *Nature Reviews Endocrinology.* 13 (5): 268–277.
20. Z dostępu: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/insulin-medicines-treatments/pancreatic-islet-transplantation>. Stan na dzień: 14.03.2023r.
21. Kawahara, T. et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. *Am. J. Transplant.* 11, 2700–2707 (2011).
22. Ryan, E. A., Paty, B. W., Senior, P. A. & Shapiro, A. M. Risks and side effects of islet transplantation. *Curr. Diabetes Rep.* 4, 304–309 (2004).
23. Rafael, E. et al. Changes in liver enzymes after clinical islet transplantation. *Transplantation* 76, 1280–1284 (2003).
24. Collaborative Islet Transplant Registry. Eighth Annual Report. CITR www.citrregistry.org (2014).
25. Edmond A. Ryan, Breay W. Paty, Peter A. Senior, Jonathan R.T. Lakey, David Bigam, A.M. James Shapiro; β -Score : An assessment of β -cell function after islet transplantation. *Diabetes Care* 1 February 2005; 28 (2): 343–347.
26. Marie-Christine Vantyghem, Mikael Chetboun, Valéry Gmyr, Arnaud Jannin, Stéphanie Espiard, Kristell Le Mapihan, Violeta Raverdy, Nathalie Delalleau, François Machuron, Thomas Hubert, Marie Frimat, Eric Van Belle, Marc Hazzan, Pascal Pigny, Christian Noel, Robert Caiazzo, Julie Kerr-Conte, François Pattou, on

- behalf of the working groups Diaménord, G4, and Platform of Biotherapy; Ten-Year Outcome of Islet Alone or Islet After Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective Parallel-Arm Cohort Study. *Diabetes Care* 1 November 2019; 42 (11): 2042–2049.
27. Gruessner AC, Gruessner RW. 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). *Rev Diabet Stud.* 2016 Spring;13(1):35-58. doi: 10.1900/RDS.2016.13.35. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26982345; PMCID: PMC5291181.
28. Marie-Christine Vantighem, Julie Kerr-Conte, Laurent Arnalsteen, Geraldine Sergent, Frederique Defrance, Valery Gmyr, Nicole Declerck, Violeta Raverdy, Brigitte Vandewalle, Pascal Pigny, Christian Noel, Francois Pattou; Primary Graft Function, Metabolic Control, and Graft Survival After Islet Transplantation. *Diabetes Care* 1 August 2009; 32 (8): 1473–1478.
29. Michael R. Rickels, Thomas L. Eggerman, Levent Bayman, Julie C. Qidwai, Rodolfo Alejandro, Nancy D. Bridges, Bernhard J. Hering, James F. Markmann, Peter A. Senior, Lawrence G. Hunsicker, on behalf of the Clinical Islet Transplantation Consortium; Long-term Outcomes With Islet-Alone and Islet-After-Kidney Transplantation for Type 1 Diabetes in the Clinical Islet Transplantation Consortium: The CIT-08 Study. *Diabetes Care* 1 December 2022; 45 (12): 2967–2975.
30. Shi Y, Zhao YZ, Jiang Z, Wang Z, Wang Q, Kou L, Yao Q. Immune-Protective Formulations and Process Strategies for Improved Survival and Function of Transplanted Islets. *Front Immunol.* 2022 Jul 12;13:923241. doi: 10.3389/fimmu.2022.923241. PMID: 35903090; PMCID: PMC9315421.
31. Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al.. Generation of Functional Human Pancreatic β Cells *In Vitro* . *Cell* (2014) 159(2):428–39. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040
32. Yan LL, Ye LP, Chen YH, He SQ, Zhang CY, Mao XL, Li SW. The Influence of Microenvironment on Survival of Intraportal Transplanted Islets. *Front Immunol.* 2022 Mar 28;13:849580. doi: 10.3389/fimmu.2022.849580. PMID: 35418988; PMCID: PMC8995531.
33. Sudo T, Hiyama E, Murakami Y, Yokoyama Y, Takesue Y, Sueda T, et al.. Hepatic Regeneration Promotes Engraftment of Intraportally Transplanted Islet Cells. *Surgery* (2005) 137(6):612–9. doi: 10.1016/j.surg.2005.02.007

34. Rajab A. Islet Transplantation: Alternative Sites. *Curr Diabetes Rep* (2010) 10(5):332–7. doi: 10.1007/s11892-010-0130-6
35. Liljebäck H, Espes D, Carlsson PO. Unsurpassed Intrahepatic Islet Engraftment - the Quest for New Sites for Beta Cell Replacement[J]. *Cell Med* (2019) 11:2155179019857662. doi: 10.1177/2155179019857662
36. Mojibian M, Harder B, Hurlburt A, Bruin JE, Asadi A, Kieffer TJ, et al.. Implanted Islets in the Anterior Chamber of the Eye are Prone to Autoimmune Attack in a Mouse Model of Diabetes. *Diabetologia* (2013) 56(10):2213–21. doi: 10.1007/s00125-013-3004-z
37. Margolis RN, Holup JJ, Selawry HP. Effects of Intratesticular Islet Transplantation on Hepatic Glycogen Metabolism in the Rat. *Diabetes Res Clin Pract* (1986) 2(5):291–9. doi: 10.1016/S0168-8227(86)80006-7
38. Rayat GR, Korbitt GS, Elliott JF, Rajotte RV. Survival and Function of Syngeneic Rat Islet Grafts Placed Within the Thymus Versus Under the Kidney Capsule[J]. *Cell Transplant* (1997) 6(6):597–602. doi: 10.1177/096368979700600610
39. Bloch K, Hornfeld SH, Dar S, Vanichkin A, Gil-Ad I, Vardi P, et al.. Long-Term Effects of Intracranial Islet Grafting on Cognitive Functioning in a Rat Metabolic Model of Sporadic Alzheimer's Disease-Like Dementia. *PLoS One* (2020) 15(1):e0227879. doi: 10.1371/journal.pone.0227879
40. Bloch K, Vanichkin A, Vardi P. Islet Transplantation in a Subarachnoid Cavity Surrounding Olfactory Bulb of Diabetic Rats. *Transplantation* (2013) 95(8):e54–57. doi: 10.1097/TP.0b013e3182875ddc
41. Takaki T, Shimoda M. Pancreatic islet transplantation: toward definitive treatment for diabetes mellitus. *Glob Health Med*. 2020 Aug 31;2(4):200-211. doi: 10.35772/ghm.2020.01057. PMID: 33330809; PMCID: PMC7731068.
42. Ekser B, Ezzelarab M, Hara H, van der Windt DJ, Wijkstrom M, Bottino R, Trucco M, Cooper DK. Clinical xenotransplantation: the next medical revolution? *Lancet*. 2012; 379:672-683.
43. Cooper DKC. Introduction: the present status of xenotransplantation research. *Methods Mol Biol*. 2020; 2110:1-25.
44. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollemar J, Moller E, Bolinder J, Ostman J, Reinholt FP, Hellerstrom C, Andersson A. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet*. 1994; 344:1402-1404.

45. Carlsson PO, Espes D, Sedigh A, et al. Transplantation of macroencapsulated human islets within the bioartificial pancreas betaAir to patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Transplant*. 2018; 18:1735-1744.
46. Faleo G, Russ HA, Wisel S, Parent AV, Nguyen V, Nair GG, Freise JE, Villanueva KE, Szot GL, Hebrok M, Tang Q. Mitigating ischemic injury of stem cell-derived insulin-producing cells after transplant. *Stem Cell Reports*. 2017; 9:807-819.