

Ασθενής με Μεταμόσχευση Παγκρέατος στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ΕΛΕΝΗ ΜΟΥΛΟΥΔΗ, ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειονότητα των μεταμοσχεύσεων παγκρέατος αφορά ασθενείς με τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη και διαβητική νεφροπάθεια. Για τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση παγκρέατος ή νεφρού-παγκρέατος, απαιτείται συχνά μετεγχειρητική νοσηλεία σε ΜΕΘ λόγω των χρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη, της πολύωρης επέμβασης, των μαζικών μεταγγίσεων αίματος και παραγώγων του, λόγω χειρουργικών και λοιμωδών επιπλοκών της μεταμόσχευσης, μεταβολικών διαταραχών και επιπλοκών από τη χρήση ανοσοκατασταλτικών. Η αποτελεσματικότητα της μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος είναι ακόμη αναπόδεικτη και η μελλοντική προοπτική αυτής της μεθόδου είναι ακόμη αβέβαιη.

Λέξεις Κλειδιά: μεταμόσχευση παγκρέατος, μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, ΜΕΘ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη έλαβε χώρα το 1966 στις ΗΠΑ¹. Η εισαγωγή καλύτερων ανοσοκατασταλτικών (ιδιαίτερα της cyclosporine και των αντι-T-αντισωμάτων), οι νέες χειρουργικές τεχνικές και η καλύτερη επιλογή ληπτών, οδήγησαν σε σημαντική βελτίωση της έκβασης, ενώ παράλληλα ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων αυξάνεται χρόνο με το χρόνο². Έτσι, το 2006 καταγράφηκαν περίπου 1400 διαδικασίες, στο 14% των οποίων μεταμοσχεύθηκε μόνο πάγκρεας (χωρίς ταυτόχρονη ή προηγούμενη μεταμόσχευση νεφρού). Τα ποσοστά μεταμοσχευτικής επιβίωσης είναι 95 έως 97% στον ένα χρόνο, 91 έως 92% στα τρία και 84 έως 88% στα πέντε χρόνια. Η πλειοψηφία των θανάτων οφείλεται σε καρδιαγγειακά συμβάματα και συνήθως συμβαίνει μετά τους τρεις μήνες από την έξοδο των ληπτών από το νοσοκομείο².

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Τα κριτήρια μεταμόσχευσης παγκρέατος, σύμφωνα με την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία, είναι³:

- Αποτυχία της εντατικής ινσουλινοθεραπείας να ελέγξει ικανοποιητικά τα επίπεδα σακχάρου και να αποτρέψει δευτερεύουσες επιπλοκές, καθώς και
- η δυνατότητα περιορισμού των κλινικών και συναισθηματικών προβλημάτων που σχετίζονται με την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης.

Απόλυτες αντενδείξεις για τη διενέργεια της επέμβασης θεωρούνται:

1. Στεφανιαία νόσος χωρίς αγωγή
2. Μη αντιστρέψιμη πνευμονική και ηπατική δυσλειτουργία
3. Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σοβαρή ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας.
4. Παρουσία ενεργού λοίμωξης.

5. Ιστορικό κακοήθειας την τελευταία 3ετία
6. Θετικός ορολογικός έλεγχος για HIV/ HBV.
7. Κατάχρηση ουσιών ή σοβαρή ψυχιατρική νόσος

Σχετικές αντενδείξεις θεωρούνται οι: ηλικία >55 ετών, η πρόσφατη αιμορραγία αμφιβληστροειδούς, BMI >30 Kg/m², το κάπνισμα, η συμπτωματική καρδιαγγειακή νόσος και σοβαρή νόσος αορτολαγονίου κυκλοφορίας.

Από τη στιγμή που πληρούνται οι ενδείξεις, ο προμεταμοσχευτικός έλεγχος για καρδιαγγειακή νόσο είναι ο ίδιος και στις συνδυασμένες μεταμοσχεύσεις νεφρών-παγκρέατος. Προεγχειρητικές συνεδρίες τεχνητού νεφρού διενεργούνται, χωρίς όμως απώλεια μεγάλου όγκου υγρών (έως 500 ml).

Κατά την επέμβαση, το μόσχευμα τοποθετείται πλευρικά της πυέλου, με την αρτηριακή αναστόμωση σε ένα σκέλος της λαγονίου αρτηρίας και τη φλεβική σε ένα σκέλος της λαγονίου φλέβας που οδηγεί σε εισροή της ινσουλίνης πρώτα στη συστηματική και μετά στην ηπατική και νεφρική κυκλοφορία. Το δωδεκαδακτυλικό τμήμα είναι συνδεδεμένο στην ουροδόχο κύστη ή σε τμήμα του εντέρου και παραλαμβάνει την εξωκρινή παγκρεατική έκκριση. Η πρώτη επιλογή έχει το πλεονέκτημα να

παρέχει ως δείκτη απόρριψης του μοσχεύματος την παρακολούθηση της αμυλάσης των ούρων. Το εγγενές πάγκρεας παραμένει ανέπαφο (σχήματα 1, 2).

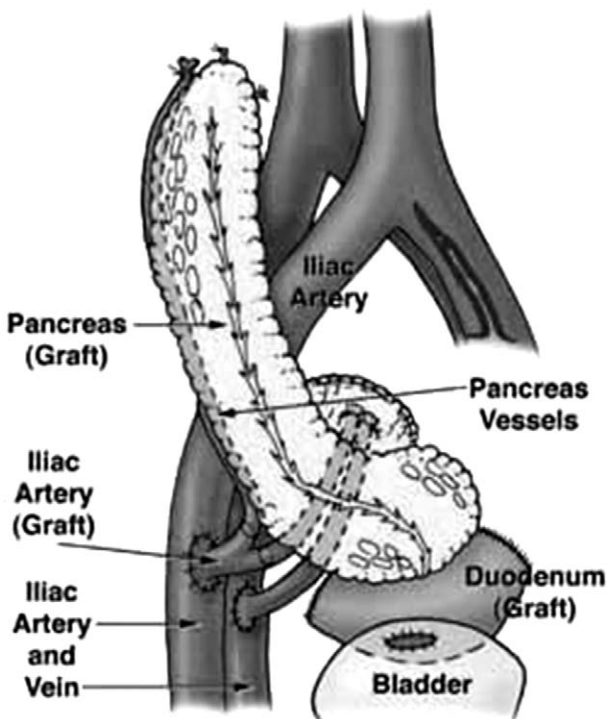
ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΣΤΗ ΜΟΝΑΔΑ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΜΕΘ)

Στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς (συνιστάται διατήρηση νορμοογκαιμίας) με ταυτόχρονη διόρθωση των μεταβολικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση παγκρέατος είναι ασθενείς υψηλού κινδύνου λόγω των σοβαρών επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 στην μικρο- και μακροκυκλοφορία (νεφροπάθεια, νευροπάθεια, στεφανιαία νόσο, κίνδυνος για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)^{4,5}.

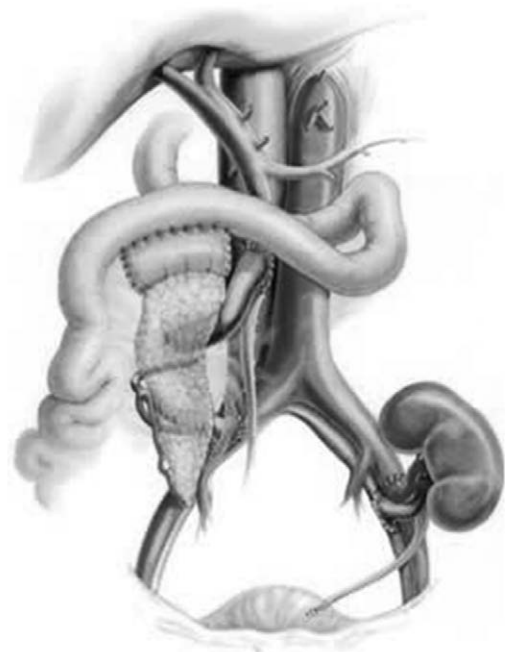
Αίτια εισαγωγής στη ΜΕΘ στη μετεγχειρητική περίοδο αποτελούν:

A. Χειρουργικές επιπλοκές.

Αυτές περιλαμβάνουν λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος (23%), αιματοουρία (15%), διαφυ-



Σχήμα 1. Μεταμόσχευση παγκρέατος.



Σχήμα 2. Συνδυασμένη μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού

γή ούρων (14%), παγκρεατίτιδα (11%), υποτροπιάζουσες λοιμώξεις ουροποιητικού συστήματος (10%), ενδοκοιλιακά αποστήματα (5%), σύνδρομο βραχέος εντέρου (5%) και αγγειακές θρομβώσεις (0,2-2%)^{6,7}.

Β. Κίνδυνος εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης κυρίως τον 1^ο μετεγχειρητικό μήνα (18% έναντι 6%, $p < 0.01$) και πνευμονικής εμβολής (4,7% έναντι 1,7%)⁸.

Γ. Μεταβολικές διαταραχές

Οι μεταμοσχεύσεις νεφρού-παγκρέατος με παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη, συχνά συνδέονται με μεγάλες απώλειες πλούσιων σε διτανθρακικά παγκρεατικών εκκρίσεων στα ούρα, προκαλώντας έτσι μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων, υπονατρίαζα και υποογκαιμία. Η υπονατρίαζα οφείλεται στη διέγερση της έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης από την υποογκαιμία και την αντικατάσταση των απωλειών των παγκρεατικών εκκρίσεων με νερό. Ως συνέπεια, πολλοί ασθενείς μετεγχειρητικά χρήζουν χρόνιας θεραπείας υποκατάστασης με διτανθρακικό νάτριο. Το παραπάνω πρόβλημα φαίνεται να μειώνεται όταν το δωδεκαδακτυλικό τμήμα είναι συνδεδεμένο σε τμήμα του εντέρου⁹.

Η υπεργλυκαιμία αποτελεί σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή και προκαλείται με δύο διαφορετικούς μηχανισμούς:

- 1) Παγκρεατική δυσλειτουργία λόγω απόρριψης, χειρουργικών προβλημάτων ή τοξικότητας ανοσοκατασταλτικών (cyclosporine, tacrolimus)
- 2) Υποτροπιάζουσα αυτοάνοση βλάβη του μοσχεύματος που έχει αναφερθεί ακόμη και με HLA συμβατά μοσχεύματα¹⁰.

Δ. Λοιμώξεις

Γενικά, οι λοιμώξεις σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων σχετίζονται με το χρόνο μετά τη μεταμόσχευση. Οι περισσότερες μετεγχειρητικές λοιμώξεις μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 3 χρονικές περιόδους: από τη μεταμόσχευση έως 1 μήνα, 1-6 μήνες και μετά το εξάμηνο (πίνακας)¹¹. Η ανάπτυξη και η βαρύτητα με την οποία μια λοίμωξη θα εμφανιστεί εξαρτάται από την αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη και την ανοσοκαταστολή που θα χορηγηθεί. Για την αντιμετώ-

πιση της σοβαρής σήψης και του σηπτικού σοκ σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές δημοσιεύτηκαν το 2008¹². Για την επιλογή της κατάλληλης αντιμικροβιακής θεραπείας απαιτείται γνώση της τοπικής επιδημιολογίας (πιθανά παθογόνα της εστίας), των παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης από πολυανθεκτικά παθογόνα, της τοξικότητας των αντιμικροβιακών παραγόντων και των αλληλεπιδράσεων των τελευταίων με την υπόλοιπη αγωγή.

Από τα συχνότερα αίτια λοιμώξεων σε ασθενείς με μεταμόσχευση παγκρέατος αναφέρονται ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV), ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) και οι μυκητιάσεις.

Οι μεταμοσχευμένοι με θετική PCR για HCV, συγκρινόμενοι με τους αρνητικούς, έχουν 3,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου και εμφάνισης ανεπάρκειας του νεφρικού μοσχεύματος¹³, απαιτούνται όμως μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων.

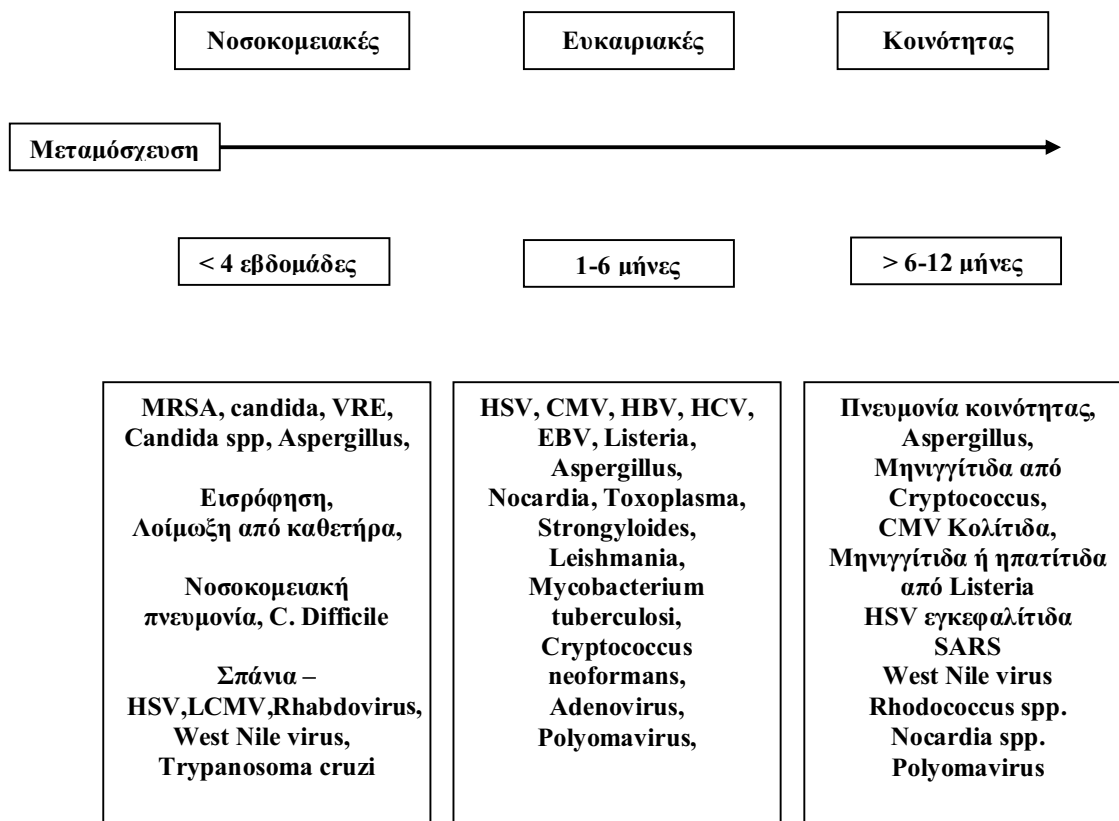
Οι λοιμώξεις από CMV είναι από τις συχνότερες και σημαντικότερες μεταμοσχευτικές λοιμώξεις. Στην Euro-SPK 001 μελέτη, η εμφάνιση CMV λοίμωξης ήταν 11%, 40%, 37% και 52% μεταξύ μεταμοσχευμένων αρνητικού δότη/αρνητικού λήπτη, αρνητικού δότη/θετικού λήπτη, θετικού δότη/θετικού λήπτη και θετικού δότη/αρνητικού λήπτη αντίστοιχα¹⁴.

Στους μετεγχειρητικούς ασθενείς υπάρχει συνεχής αύξηση εμφάνισης μυκητιασικής λοίμωξης από *Candida non-albicans*, με μεγάλη επίπτωση στην επιτυχία της φαρμακευτικής αντιμετώπισής τους και στην έκβαση των ασθενών¹⁵.

Ε. Επιπλοκές λόγω ανοσοκατασταλτικών παραγόντων

Ως ανοσοκαταστολή οι ασθενείς συνήθως λαμβάνουν άμεσα μετεγχειρητικά, μονοκλωνικά ή πολυκλωνικά αντι-T αντισώματα και ως χρόνια ανοσοκαταστολή έναν αναστολέα καλσινευρίνης (cyclosporine ή tacrolimus) και έναν αντιμεταβολίτη (mycophenolate mofetil ή azathioprine).

Οι παρενέργειες και οι αλληλεπιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών με άλλες ουσίες οδηγούν συχνά τους λήπτες σε ΜΕΘ. Η τοξικότητα της cyclosporine και του tacrolimus είναι παρόμοια



Πίνακας. Λοιμώξεις μετά μεταμόσχευση παγκρέατος

παρόλο που το τελευταίο δεν έχει ερευνηθεί σε βάθος¹⁶. Η πιο συχνή παρενέργεια είναι η νεφροτοξικότητα που εμφανίζεται είτε ως οξεία αζωθαιμία, η οποία υποστρέφεται με τη μείωση της χορηγούμενης δόσης, είτε ως προοδευτικά εξελισσόμενη νεφρική βλάβη. Ιδιαίτερα η cyclosporine μπορεί να οδηγήσει σε σωληναριακή δυσλειτουργία και σπανιότερα σε αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο. Η προκαλούμενη από την cyclosporine υπέρταση παρότι υποστρέφεται συνήθως με τη μείωση της χορηγούμενης δόσης, εντούτοις υπάρχουν και περιπτώσεις όπου η χορήγηση αντι-υπερτασικών κρίνεται αναγκαία. Φάρμακα εκλογής αποτελούν οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου και ιδιαίτερα η diltiazem. Η νευροτοξικότητα επίσης μπορεί να αποτελέσει πρόβλημα και εκδηλώνεται με πολλές μορφές, όπως σοβαρές κεφαλαλγίες, διαταραχές όρασης έως σπασμούς. Οι εκδηλώσεις τοξικότητας της cyclosporine και του tacrolimus περιλαμβάνουν επίσης μεταβολικές διαταραχές, όπως υπερκαλιαιμία, υπερμαγνησιαίμια, υπερού-

ρχειαιμία και σακχαρώδη διαβήτη, γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετο, διάρροιες), λοιμώξεις, αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος ή διαταραχών των λεμφοκυττάρων, όπως non Hodgkin ή T - λέμφωμα. Παρόμοια τοξικότητα αναφέρεται και από τα μονοκλωνικά ή πολυκλωνικά αντι-T αντισώματα.

ΣΤ. Απόρριψη

Ως επιβίωση του μοσχεύματος ορίζεται η απεξάρτηση από τη θεραπεία ινσουλίνης, με φυσιολογική συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας αίματος και τιμές A1C κανονικές ή ελαφρώς υψηλές. Σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρών-παγκρέατος, η επιβίωση του μοσχεύματος ήταν 86% και 54 % στον 1ο και 10ο χρόνο αντίστοιχα. Για τις περιπτώσεις μονήρους μεταμόσχευσης παγκρέατος, τα ποσοστά ήταν 80% και 27 % στον 1ο και 10ο χρόνο αντίστοιχα. Πρώιμη απόρριψη των μοσχευμάτων συμβαίνει εντός ωρών ή ημερών από τη χειρουργική επέμβαση και οφείλεται σε θρόμβωση αγγείων,

διαφυγές από αναστομώσεις, λοίμωξη και παγκρεατίτιδα. Συμβαίνει έως και στο 11% των μοσχευμάτων¹⁷. Η όψιμη απώλεια μοσχευμάτων είναι πιο συνηθισμένη από την οξεία και συχνά οφείλεται σε ανοσολογική απόρριψη^{18,19}. Η τελευταία συμβαίνει σε 60 έως 80% των μοσχευμάτων²⁰. Σπάνιο αίτιο απόρριψης αποτελεί επίσης και η παγκρεατική δυσλειτουργία από αυτοάνοσες εξάρσεις (π.χ. αυτοάνοση φλεγμονή του παγκρέατος από αυτοάνοσο διαβήτη).

Η ανίχνευση της απόρριψης είναι πιο δύσκολη στη μεταμόσχευση παγκρέατος χωρίς ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό οφείλεται εν μέρει στην έλλειψη ενός ευαίσθητου δείκτη απόρριψης, ανάλογου της κρεατινίνης ορού που χρησιμοποιείται στην ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος. Στον ασθενή με το μόσχευμα συνδεδεμένο με την ουροδόχο κύστη, τα ευρήματα απόρριψης είναι η μειωμένη απέκκριση αμυλάσης στα ούρα (από το πάγκρεας του δότη), οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις αμυλάσης ορού και οι αυξανόμενες συγκεντρώσεις γλυκόζης αίματος.

Η ευαισθησία όλων αυτών των δεικτών είναι μικρότερη από την αύξηση της κρεατινίνης όταν υπάρχει ταυτόχρονα νεφρικό μόσχευμα. Όταν υπάρχει υπόνοια απόρριψης, η κυστεοσκόπηση και η καθοδηγούμενη παγκρεατική βιοψία είναι η μέθοδος εκλογής για την επιβεβαίωση της διάγνωσης²¹.

Η θεραπεία της οξείας απόρριψης έγκειται στην εντατική ανοσοκαταστολή και είναι ίδια είτε πρόκειται μόνο για μεταμόσχευση παγκρέατος είτε για μεταμόσχευση παγκρέατος-νεφρού. Όσον αφορά την πρόιμη θρόμβωση του παγκρέατος, προτείνεται επίσης ως λύση η παγκρεατεκτομή του μοσχεύματος και η επείγουσα επαναμεταμόσχευση.

ΕΠΠΤΩΣΕΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ ΣΤΙΣ ΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Επιτυχής μεταμόσχευση έχει ως αποτέλεσμα ανεξαρτησία από εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, φυσιολογική γλυκόζη αίματος και φυσιολογική ή κοντά σε κανονικές τιμές A1C. Υπερινσουλιναιμία μπορεί να εμφανιστεί και οφείλεται κυρίως στη φλεβική παροχέτευση των μοσχευμάτων στη

συστηματική (αντί στην πυλαία) κυκλοφορία. (Σε υγιή άτομα, 50-90% της ινσουλίνης μεταβολίζεται κατά την πρώτη διάβασή της από το ήπαρ).

Η νεφρική δομή γίνεται πιο φυσιολογική²² και γενικά έχει διαπιστωθεί βελτίωση της ποιότητας ζωής των ληπτών, όπως αυτή αντανάκλαται από την επιστροφή στην εργασία και τις επιτυχημένες εγκυμοσύνες, εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου ζωής και επιβράδυνση και στασιμότητα της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας.

Η μεταμόσχευση μπορεί επίσης να έχει καλές επιδράσεις στις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές διαταραχές που σχετίζονται με τον διαβήτη. Τα τελευταία αποτελέσματα βέβαια πρέπει να ερμηνευθούν υπό το φως του γεγονότος ότι οι περισσότεροι των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση παγκρέατος πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη για πάνω από δύο δεκαετίες.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΗΣΙΔΙΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος παρουσιάζει ιδιαίτερη επιτυχία στην προσπάθεια απελευθέρωσης από την ινσουλίνη ατόμων με τύπου I σακχαρώδη διαβήτη. Η πρώτη κλινική εφαρμογή της μεθόδου στην Ελλάδα έγινε το 1999 σε μια νέα γυναίκα 32 ετών στο "Ιπποκράτειο" Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης²³.

Το 2008, δεδομένα από το μητρώο μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος (CITR) έδειξαν ότι ενήλικες με διαβήτη τύπου 1 που έλαβαν νησιδία παγκρέατος είχαν πετύχει ανεξαρτητοποίηση από την ινσουλίνη σε ποσοστό 71% τον 1^ο χρόνο, 52% το 2^ο, και 23% το 3^ο χρόνο²⁴. Αν και δεν υπήρχαν μετα-μεταμοσχευτικοί θάνατοι, σε πολυεθνική μελέτη παρουσιάστηκαν 38 σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που παρουσιάστηκαν σε 36 ασθενείς. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα συνδέονταν με την ανοσοκαταστολή και με χειρουργικές επιπλοκές (ενδοπεριτοναϊκή αιμορραγία που απαιτούσε μετάγγιση σε 4 περιπτώσεις και λαπαροτομία σε δύο).

Σύμφωνα με το πρωτόκολλο του Edmonton, μεταμόσχευση νησιδίων προβλέπεται σε άτομα με σοβαρά προβλήματα ρύθμισης του σακχάρου και σε άτομα με σοβαρές επιπλοκές λόγω σακχαρώδους διαβήτη²⁵. Οι κατευθυντήριες γραμμές της

Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας το 2006 για μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος συνιστούν ότι η μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος πρέπει να πραγματοποιείται μόνο στο πλαίσιο μιας ελεγχόμενης έρευνας³, διότι η αποτελεσματικότητά της είναι ακόμη αναπόδεικτη και η μελλο-

νική προοπτική αυτής της μεθόδου είναι ακόμη αβέβαιη. Η εφαρμογή μια αξιόπιστης στρατηγικής παρακολούθησης των μεταμοσχευμένων νησιδίων ίσως βοηθήσει στην ευρύτερη χρησιμοποίησή της.

ABSTRACT

The Pancreas Transplant Recipient in the Intensive Care Unit

Mouloudi E, Aslanidis Th.

At present, pancreas transplantations are usually performed in persons with insulin-dependent diabetes with end-stage renal disease. Patients who have undergone single pancreas or combined kidney-pancreas transplantation, often require post-operative treatment in Intensive Care Units since complications such as thrombosis, pancreatitis, infections, bleeding, rejection and toxicity from immunosuppressive agents may compromise their final outcome. Islet transplantation on the other hand, is an evolving therapy, and has not yet achieved its potential for reliably effective treatment of patients with severe hypoglycemia or labile type 1 diabetes.

Key Words: Pancreas transplantation, Pancreas-kidney transplantation, Diabetes mellitus type I, Intensive Care Unit

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς ευχαριστούν την κ. Ελισάβετ Λύτρα, φιλόλογο, για τη λεπτομερή επιμέλεια του κειμένου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kelly, WD, Lillehei, RC, Merkel, FK, et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967; 61:827.
2. www.ustransplant.org
3. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:935.
4. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287:2563
5. Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643
6. Sollinger HW, Odorico JC, Knechtle SJ et al. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998; 228:284.
7. Cheung, AHS, Sutherland, DER, Gillingham, KJ, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney transplant alone in diabetic patients. *Kidney Int* 1992; 41:924
8. Humar A, Johnson EM, Gillingham KJ, et al. Venous thromboembolic complications after kidney and kidney-pancreas transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1998; 65: 229
9. Monroy- Cuadros M, Salazar A, Yilmaz S, McLaughlin K. Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 483.
10. Tyden G, Reinholt FP, Sundkvist G, Bolinder R. Recurrence of autoimmune diabetes mellitus in recipients of cadaveric pancreatic grafts. *N Engl J Med* 1996;335: 860.
11. Fishman, JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007; 357:2601.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al:

- Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: *Crit Care Med* 2008; 36:296.
13. Stehman CO, Psaty BM, Emerson S, et al. Association of HCV infection with mortality and graft survival in kidney - pancreas transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:281-8
 14. Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, et al, CMV: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl2:ii25.
 15. Pappas, PG, Kauffman, CA, Andes, D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503.
 16. Parayi Gs and Tugwell P. Cyclosporine. Conclusions of an international review. *Br J Rheumatol* 1997; 36:808
 17. Humar, A, Ramcharan, T, Kandaswamy, R, et al. Technical failures after pancreas transplants: why grafts fail and the risk factors--a multivariate analysis. *Transplantation* 2004; 78:1188.
 18. Drachenberg, CB, Papadimitriou, JC, Farney, A, et al. Pancreas transplantation: the histologic morphology of graft loss and clinical correlations. *Transplantation* 2001; 71:1784.
 19. Sutherland, DER, Moudry-Munns, K, Gruessner, A. Pancreas transplant results in United Networks for Organ Sharing (UNOS) United States of America (USA) Registry with a comparison to non-USA data in the International Registry. *Clinical Transplants, Terasaki, PI, Cecka, JM (Eds) UCLA Tissue Typing Laboratory, Los Angeles* 1996.
 20. Gruessner, RW, Sutherland, DE, Najarian, JS, et al. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 1997; 64:1572.
 21. Kuhr, CS, Davis, CL, Barr, D, et al. Use of ultrasound and cystoscopically guided pancreatic allograft biopsies and transabdominal renal allograft biopsies: Safety and efficacy in kidney-pancreas transplant recipients. *J Urol* 1995; 153:316.
 22. Navarro, X, Kennedy, WR, Sutherland, DE. Autonomic neuropathy and survival in diabetes mellitus: effects of pancreas transplantation. *Diabetologia* 1991; 34 Suppl 1:S108.
 23. Papanikolaou V, Takoudas D, Margari P, Vrochides D, Gakis D, Invrios G, Papagiannis A, Fouzas J, Mantelas M, Vissvardis G, Myserlis G, Vergoulas G, Karamitsos D, Antoniadis A. Pancreatic islet transplantation. First clinical application in Greece. Organ Transplant Surgical Unit, 2nd Dept. of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, Greece. *Organ & Tissue Transplant* 2000, 5: 9 - 12.
 24. www.citregistry.com