

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Impacto do transplante simultâneo de pâncreas e rim nas complicações da diabetes tipo 1

Natália Sofia Rodrigues Marchão

M

2021



Impacto do transplante simultâneo de pâncreas e rim nas complicações da diabetes tipo 1

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Natália Sofia Rodrigues Marchão

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientadora: Mestre Donzília da Conceição Sousa da Silva

Professora Auxiliar Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduada de Cirurgia Geral da Unidade Hépto-biliar e Pancreática do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Coorientador: Prof. Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Professor Catedrático Convidado com Agregação do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduado Sênior do Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Maio de 2021

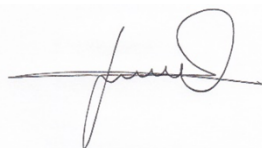
Porto, maio de 2021

Natália Sofia Rodrigues Marchão

Natália Sofia Rodrigues Marchão



Dra. Donzília da Conceição Sousa da Silva



Prof. Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, à Dra. Donzília da Conceição Sousa da Silva a sua preciosa ajuda. A sua inestimável orientação, apoio, disponibilidade e generosidade foram essenciais na elaboração desta dissertação de Mestrado.

Ao Prof. Doutor Fernando Manuel de Castro Poças que prontamente se dispôs a coordenar este trabalho.

À minha família, em especial aos meus pais, que me apoiaram em todos os momentos, instigando-me a perseguir os meus sonhos e a acreditar em mim.

Aos meus amigos, cujo apoio incondicional e partilha de conhecimentos e vivências contribuíram para a minha formação académica e pessoal. Obrigada por terem sido a minha família na cidade do Porto.

Quero ainda expressar a minha gratidão ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, que me proporcionou uma aprendizagem de excelência, sem a qual dificilmente teria levado a bom porto esta dissertação.

ABSTRACT

Introduction: Type 1 diabetes mellitus (DM1) is a highly prevalent chronic disease, with a great impact on the patient's survival and quality of life, due to acute and chronic complications. Diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage chronic kidney disease (CKD). Simultaneous kidney-pancreas transplant (SKPT) is a therapeutic alternative aimed at improving the patient's quality of life, promoting glycemic control, reducing dependence on exogenous insulin, the need for dialysis and preventing secondary complications of DM1.

Objectives: This review article aims to determine whether a successful SKPT prevents, stops, or reverses the development or progression of target organ damage associated with DM1, including retinopathy, neuropathy, nephropathy, and cardiovascular events.

Methodology: The elaboration of this review article was carried out using scientific articles resulting from search on the Internet, in the Pubmed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). The keywords used were: "pancreas-kidney transplant and impact" and "pancreas-kidney transplant and outcomes". Original articles written in English, published since 1986, with experimental design (clinical trials, randomized or not), observational (descriptive and analytical) and review (of literature, systematic and meta-analyzes) were considered.

Body of the review: Most DM1 patients develop target organ damage throughout their lives. Extensive scientific research on the use of SKPT as the therapeutic modality of choice has shown several results regarding the secondary complications of DM1. SKPT is associated with a lower incidence of major cardiovascular events and improved cardiac profile and function. However, the effects of immunosuppressive drugs, among other factors, can affect the results. Scientific studies demonstrate a beneficial effect of SKPT in preventing and decreasing the progression of diabetic nephropathy and neuropathy. In the case of diabetic retinopathy, scientific studies point to an improvement, stabilization and even reversal of some lesions, depending on the degree of evolution and severity of the lesions.

Conclusions: SKPT is an essential therapeutic modality, which improves the quality of life and increases the survival of patients with DM1. Through metabolic control, it is possible to prevent, stop, and reverse the course of complications of DM1, counterbalancing the adverse cardiovascular effects of immunosuppressive therapy.

Keywords: Pancreas-kidney transplant and impact; Pancreas-kidney transplant and outcomes.

RESUMO

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crónica muito prevalente, com grande impacto na sobrevivência e na qualidade de vida do doente, devido a complicações agudas e crónicas. A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal crónica (DRC) em fase terminal. O transplante simultâneo de pâncreas e rim (TSPR) consiste numa alternativa terapêutica que tem como objetivo a melhoria na qualidade de vida do doente, a promoção do controlo glicémico, a eliminação da dependência de insulina exógena, a cessação da necessidade de diálise e a prevenção das complicações secundárias da DM1.

Objetivos: O presente artigo de revisão bibliográfica tem, como objetivo, determinar se um TSPR bem-sucedido previne, interrompe ou reverte o desenvolvimento ou a progressão das complicações de órgãos-alvo associadas à DM1, nomeadamente a retinopatia, a neuropatia, a nefropatia diabética e eventos cardiovasculares.

Metodologia: A elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi realizada com recurso a artigos científicos resultantes de pesquisa na Internet, na base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). As palavras-chave usadas foram: "pancreas-kidney transplant and impact " e "pancreas-kidney transplant and outcomes". Foram considerados artigos originais redigidos em inglês, publicados desde 1986, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não), observacional (descritivos e analíticos) e de revisão (de literatura, sistemáticos e meta-análises).

Desenvolvimento: A maioria dos doentes com DM1 desenvolve complicações de órgãos-alvo ao longo da vida. A investigação científica sobre o recurso a TSPR como modalidade terapêutica de eleição tem sido vasta, demonstrando diversos resultados no que concerne às complicações secundárias da DM1. O TSPR está associado a uma menor incidência de eventos cardiovasculares major e melhoria do perfil e função cardíacos. Contudo, os efeitos dos fármacos imunossupressores, entre outros fatores, podem condicionar os resultados. Os estudos científicos demonstram efeito benéfico do TSPR na prevenção e na diminuição da progressão de nefropatia e neuropatia diabéticas. No caso da retinopatia diabética, os estudos científicos apontam para uma melhoria, estabilização e até reversão de algumas lesões, dependendo do grau de evolução e gravidade das mesmas.

Conclusões: O TSPR constitui uma modalidade terapêutica essencial, que permite melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevivência dos doentes com DM1. Através do controlo metabólico, é passível de prevenir, impedir e reverter o desenvolvimento de complicações da DM1, contrabalançando os efeitos adversos cardiovasculares da terapêutica imunossupressora.

Palavras-chave: Transplante pâncreas-rim e impacto; Transplante pâncreas-rim e resultados.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA - *American Diabetes Association*

AST - *American Society of Transplantation*

CKD - *Chronic kidney disease*

DAC - Doença arterial coronária

DAP - Doença arterial periférica

DCCT - *Diabetes Control and Complication Trial*

DCV - Doença cardiovascular

DM1 - Diabetes *mellitus* tipo 1

DRA. - Doutora

DRC - Doença renal crónica

EIMC - Espessura da camada íntima-média da carótida

EUA - Estados Unidos da América

ICN - Inibidores da calcineurina

IECAS - Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona

IMC - Índice de massa corporal

HbA1c - Hemoglobina glicada

HDL - *High-density lipoprotein*

LDL - *Low-density lipoprotein*

MC - Microscopia confocal

PROF. - Professor

RDNP - Retinopatia diabética não proliferativa

RDP - Retinopatia diabética proliferativa

SKPT - *Simultaneous kidney-pancreas transplant*

SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TFG - Taxa de filtração glomerular

TGL - Triglicerídeos plasmáticos

TPAR - Transplante de pâncreas após rim

TPI - Transplante de pâncreas isolado

TRI - Transplante de rim isolado

TSPR - Transplante simultâneo de pâncreas e rim

UKPDS - *United Kingdom for Prevention of Diabetes Study*

UNOS - *United Network for Organ Sharing*

USRDS - *United States Renal Data System*

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
RESUMO	iii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	iv
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS	2
METODOLOGIA	3
DESENVOLVIMENTO	3
I. O transplante simultâneo de pâncreas e rim (TSPR)	3
II. Impacto nas complicações secundárias da diabetes tipo 1	5
a. Doença macrovascular	5
i. Doença cardiovascular, cerebrovascular e vasculopatia	5
b. Doença microvascular	9
i. Neuropatia	9
ii. Nefropatia	13
iii. Retinopatia	16
CONCLUSÕES	20
BIBLIOGRAFIA	22

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) é uma doença crónica com grande impacto na sobrevivência e na qualidade de vida do doente, devido a complicações agudas e crónicas. A nefropatia diabética é a principal causa de doença renal crónica (DRC) em fase terminal, de amputações não-traumáticas dos membros inferiores e de cegueira entre adultos.¹

O desenvolvimento de complicações pode ser prevenido através de um rigoroso controlo metabólico, o que pode constituir um desafio em doentes com diabetes lábil. Ainda que o tratamento com esquema de insulina possa diminuir a incidência de complicações relacionadas com a diabetes tipo 1, o transplante de pâncreas é uma alternativa terapêutica que pode alterá-las e, em alguns casos, revertê-las.^{1,2}

O primeiro transplante de pâncreas foi realizado simultaneamente com um enxerto renal para tratamento de um doente diabético tipo 1 com uremia, em dezembro de 1966, por William Kelly e Richard Lillehei, no Hospital da Universidade de Minnesota, nos Estados Unidos.³

Nas últimas décadas, a introdução de fármacos imunossupressores e o aperfeiçoamento da técnica cirúrgica permitiram uma melhoria significativa dos resultados do transplante e, como consequência, aumentou o número de transplantes de pâncreas realizados em vários países do mundo. O transplante de pâncreas é realizado em doentes diabéticos que requerem administração de insulina ou como consequência de pancreatectomia total.⁴ Os objetivos principais do transplante de pâncreas são a melhoria na qualidade de vida do doente diabético, a promoção do controlo glicémico, a eliminação da dependência de insulina exógena e a prevenção das complicações secundárias da diabetes, tais como a retinopatia, a neuropatia, a nefropatia e a doença cardiovascular (DCV).⁵⁻⁸

A maioria dos transplantes de pâncreas (cerca de 80%) foram realizados simultaneamente com um transplante de rim - transplante simultâneo de pâncreas e rim (TSPR) em doentes diabéticos e urémicos. Outros 14% dos transplantes de pâncreas foram realizados após transplante de rim - transplante de pâncreas após rim (TPAR) e 6% consistiram em transplante de pâncreas isolado (TPI).¹

Em particular, nos TPAR, os doentes já fazem terapêutica imunossupressora em consequência do enxerto renal, tendo apenas o risco cirúrgico adicional do transplante de pâncreas. O TPI está indicado em doentes não urémicos com diabetes lábil, com boa reserva cardíaca e boa função renal, sem contraindicações, incluindo complicações metabólicas agudas graves.⁹

Os doentes que podem beneficiar com o TSPR são doentes diabéticos mal controlados, com instabilidade metabólica e DRC. Constitui o único método comprovado para restaurar o controlo glicémico a longo prazo, sem expor os doentes aos riscos de hipoglicemia grave. A maior parte dos

estudos aponta para uma melhoria das complicações secundárias da diabetes após o TSPR, em comparação à adquirida com o TPI. Os efeitos positivos do TSPR são também evidentes na melhoria da sintomatologia e da qualidade de vida a longo prazo.¹⁰⁻¹²

De igual modo, o TSPR permite melhorar a qualidade de vida em doentes diabéticos urémicos em comparação com o transplante renal ou a diálise. Os doentes com diabetes tipo 1 que esperam por um transplante renal deverão, também, ser avaliados para TSPR, já que esse tipo de tratamento eliminaria a necessidade de diálise e insulino terapia e contribuiria para a estabilização da retinopatia, da neuropatia e da nefropatia diabética. O TSPR reduz também os fatores de risco para micro angiopatia e representa a estratégia de tratamento menos dispendiosa para doentes diabéticos tipo 1 com DRC.¹³⁻¹⁵

Contudo, o transplante não é a opção terapêutica de eleição em todos os doentes diabéticos, como acontece, por exemplo no caso de doentes idosos ou com morbilidades graves. O principal problema reside na escassa disponibilidade de órgãos, considerando que a procura de órgãos para TSPR tem vindo a aumentar, mas o número de doadores cadáveres é limitado.^{9, 16}

Este facto concentrou a atenção na utilização de doadores vivos e, por isso, novas técnicas foram propostas para minimizar a morbilidade destes doadores, nomeadamente no que concerne ao procedimento cirúrgico, tendo-se recorrido à utilização de técnicas minimamente invasivas - nefrectomia e pancreatectomia por via laparoscópica. A aplicação destas técnicas tem sido crescente. Recentemente, uma nova abordagem foi proposta para doentes diabéticos tipo 1: transplante de pâncreas de dador cadáver em simultâneo com transplante renal de dador vivo adquirido por via laparoscópica. É importante salientar que os benefícios a longo prazo devem ser cuidadosamente ponderados, considerando a morbimortalidade associada ao procedimento cirúrgico, bem como os efeitos colaterais da imunossupressão.^{13, 14, 17}

OBJETIVOS

Tendo em conta a relevância dos estudos sobre o TSPR no tratamento definitivo da diabetes *mellitus* tipo 1 e das suas complicações secundárias, bem como a atualidade do tema na área médico-cirúrgica, este artigo de revisão bibliográfica, centrando-se numa visão abrangente dos efeitos do TSPR, tem, como objetivo, determinar se um TSPR bem-sucedido previne, interrompe ou reverte o desenvolvimento ou a progressão das complicações secundárias da diabetes, nomeadamente a retinopatia, a neuropatia, a nefropatia diabética e eventos cardiovasculares.

METODOLOGIA

A pesquisa necessária para a elaboração deste artigo de revisão bibliográfica foi realizada com recurso a artigos científicos resultantes de pesquisa na Internet, na base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). As palavras-chave usadas foram: "*pancreas-kidney transplant and impact*" e "*pancreas-kidney transplant and outcomes*". No total, foram selecionados 105 artigos científicos. Relativamente aos critérios de inclusão, foram considerados artigos originais redigidos em inglês, publicados desde 1986, com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não), observacional (descritivos e analíticos) e de revisão (de literatura, sistemáticos e meta-análises).

DESENVOLVIMENTO

I. O transplante simultâneo de pâncreas e rim (TSPR)

A diabetes *mellitus* atinge cerca de 6% da população mundial e atualmente é a terceira doença crónica mais comum e a quarta principal causa de morte por doença nos Estados Unidos da América (EUA). A incidência da DM1 está a aumentar e todos os anos são diagnosticados quase 30.000 novos casos. A DM1 é uma doença crónica muito prevalente, que resulta de uma deficiência absoluta da produção de insulina, em consequência da destruição das células beta pancreáticas. A DM1 é não só responsável pelo metabolismo anormal da glicose, mas também por complicações secundárias a longo prazo.¹⁸ De facto, a diabetes *mellitus* constitui a principal causa de insuficiência renal, cegueira e amputações em adultos, encontrando-se entre as principais doenças crónicas em crianças. A DM1 encontra-se também associada à progressão de aterosclerose, metabolismo lipídico anormal e morte por DCV. A evolução da doença e das lesões nos órgãos-alvo, nomeadamente a DCV, a retinopatia, a doença renal crónica e a neuropatia, têm como resultado um impacto significativo na diminuição da sobrevivência e na qualidade de vida dos doentes. A esperança média de vida é de pelo menos 10 anos a menos do que naqueles sem diabetes.^{18, 19}

Segundo a *American Diabetes Association* (ADA), os custos anuais totais de gestão da doença rondam os 44 bilhões de dólares, com um custo adicional de 54 bilhões de dólares associados a deficiência, perda global de produtividade e morte prematura em resultado da DM1.¹⁸ De facto, a DM1 é uma das principais causas de morte e apresenta custos económicos elevados: custos diretos relacionados com a saúde, assim como custos associados a diminuição do rendimento em idade escolar, abstenção laboral, baixa empregabilidade. Esta doença tem não só um impacto negativo quer ao nível das relações sociais e familiares, quer ao nível da própria valorização individual.²⁰⁻²²

Embora a terapêutica com insulina exógena seja eficaz na prevenção da descompensação metabólica aguda, a maioria dos indivíduos com diabetes desenvolve uma ou mais complicações de órgãos-alvo ao longo da vida. Dado que a utilização de um esquema intensivo de insulina pode reduzir significativamente, mas não em absoluto, as complicações de longo prazo da diabetes, o transplante de pâncreas é considerado o método mais eficaz para conseguir o controlo rigoroso da homeostasia da glicose e o tratamento de eleição para doentes com DRC resultante de diabetes *mellitus* insulino dependente de longa duração.^{19, 23} O principal objetivo é prevenir ou retardar a progressão das complicações secundárias da DM1, limitando o impacto na qualidade de vida do doente diabético tipo 1, por forma a prolongar a sobrevivência a médio e longo prazo.^{13, 24}

De facto, o TSPR prolonga significativamente a esperança média de vida e contribui para a melhoria da qualidade de vida do doente, em comparação com doentes diabéticos em diálise e com os doentes submetidos apenas a transplante de rim isolado (TRI).^{25, 26} O transplante permite libertar o doente da dependência do tratamento de diálise, da administração de insulina, da monitorização da glicemia e da adesão a uma dieta rigorosa.²⁷ Os doentes que recebem um TSPR apresentam também maior probabilidade de retornar à vida profissional em comparação com os pacientes portadores dum TRI.^{28, 29}

Atualmente, a evidência científica já demonstrou que os resultados do TSPR são iguais ou superiores comparativamente aos transplantes de TPI e TPAR, apresentando efeitos positivos na prevenção e na reversão das complicações da DM1, nomeadamente na nefropatia diabética, na micro angiopatia, na função cardíaca, no perfil lipídico e na neuropatia.¹⁸ O TSPR tem apresentado sucesso na melhoria da gestão do dia-a-dia da DM1 o que contribui para a eu-glicemia a longo prazo. Deste modo, o TSPR é considerado atualmente pela ADA o tratamento de eleição para doentes diabéticos tipo 1, com lesões de órgãos-alvo e com DRC em fase terminal.^{30, 31}

Apesar dos avanços relacionados com a técnica cirúrgica e a imunossupressão associados ao crescente sucesso do TSPR no tratamento de doentes diabéticos insulino dependentes e da DRC em fase terminal, é um tratamento cuja perceção de maus resultados, alta mortalidade e taxas de complicações, podem constituir obstáculos à utilização desta modalidade terapêutica.³² Os benefícios a longo prazo da eu-glicemia em doentes com DM1, após um TSPR bem-sucedido, não são totalmente claros relativamente ao benefício na prevenção e/ou reversão das lesões de órgãos alvo, nomeadamente na nefropatia diabética, que em muitos doentes já se encontra comumente em fases avançadas.³³ A maioria dos estudos demonstram que a melhoria objetiva das complicações secundárias requer um longo período de tempo para se observarem alterações clinicamente significativas e com benefício consistente nos órgãos-alvo.^{20, 34}

Nos últimos anos, a investigação científica sobre o recurso a TSPR como modalidade terapêutica de eleição em doentes selecionados com DM1 tem sido vasta, demonstrando diversos

resultados no que diz respeito às complicações macrovasculares e microvasculares da DM1. A presente revisão de literatura pretende descrever uma visão ampla do efeito do TSPR nas complicações relacionadas com a DM1 e na sobrevivência a médio e longo prazo, relativamente ao impacto do mesmo nas lesões de órgãos-alvo: cardiopatia, vasculopatia, nefropatia, neuropatia e retinopatia.

II. Impacto nas complicações secundárias da diabetes tipo 1

a. Doença macrovascular

i. Doença cardiovascular, cerebrovascular e vasculopatia

A DCV é a principal causa de morte em doentes diabéticos. A nefropatia diabética tornou-se a principal causa de insuficiência renal em fase terminal, em todo o mundo, e a uremia associada parece aumentar a progressão da morbilidade cardiovascular. A realização de um transplante precoce pode ser uma forma de retardar a progressão de complicações cardiovasculares em pacientes com insuficiência renal em fase terminal, devido a nefropatia diabética.^{35, 36} Mesmo após a realização de TRI, a DCV é a causa mais comum de morte, responsável por 47% de todas as mortes, de acordo com a análise dos dados da *United Network for Organ Sharing* (UNOS) e a *United States Renal Data System* (USRDS). Os melhores resultados após transplante são observados em doentes diabéticos tipo 1, com idade igual ou inferior a 45 anos, com nefropatia diabética grave, mas sem consideráveis riscos cardiovasculares. Num estudo com análise de 427 recetores de transplante renal, a DM1 foi o fator mais fortemente associado à aterosclerose e DCV.¹⁸

A diabetes está associada ao aumento da pressão microvascular, que resulta em lesão endotelial que facilita a deposição de lipídios e macrófagos, promovendo o desenvolvimento da aterosclerose. A hiperglicemia resulta no aumento da glicação de proteínas e na formação de produtos que aceleram o processo aterosclerótico.¹⁸ Diversos fatores associados ao sucesso do transplante de pâncreas podem contribuir para reverter algumas das consequências da DM1. Em primeiro lugar, o transplante pancreático resulta na normalização da homeostase da glicose. Adicionalmente, ocorre uma melhoria significativa na micro angiopatia diabética após TSPR, incluindo uma reversão do diâmetro ao normal, um aumento no comprimento arterial por área e uma melhor perfusão vascular, em comparação com os doentes submetidos a TRI. Em segundo lugar, foi demonstrado que os recetores de TSPR apresentam normalização do perfil lipídico, com elevação dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (*high-density lipoproteins - HDL*). Por último, os níveis de peptídeo C aumentam após o transplante, o que possibilita uma melhoria da função renal e controlo glicémico.^{37, 38}

A questão de qual modalidade de tratamento - hemodiálise *versus* TRI ou TSPR - se encontra associada a menor risco de morbidade cardiovascular ainda é debatida. No entanto, dados recentes evidenciam que o TSPR prolonga a sobrevivência, em comparação com o TRI em diabéticos tipo 1 com DRC, e apresenta efeito protetor em relação a doenças cardiovasculares.^{37, 39} Além dos benefícios supramencionados, de acordo com Mohan *et al*, verifica-se uma melhoria a nível da função cardíaca em doentes submetidos a TSPR, tendo sido observadas diversas variáveis ecocardiográficas: função sistólica, função diastólica e parâmetros geométricos do ventrículo esquerdo. De facto, foi observada uma melhoria sustentada da função cardíaca após o TSPR.¹⁸

Os doentes com DM1 apresentam elevado risco de patologias cardiovasculares, como doença arterial coronária (DAC), acidente vascular cerebral, doença arterial periférica (DAP), cardiomiopatia e insuficiência cardíaca congestiva. O enchimento diastólico encontra-se diminuído e a hipertensão arterial, particularmente em doentes diabéticos tipo 1 com uremia, constitui um grande problema.³⁷ De facto, alguns estudos demonstram uma associação entre DRC em fase avançada e uremia e acidente vascular cerebral em doentes após transplante, especialmente naqueles que se submeteram a TSPR.⁴⁰ Todos os doentes recomendados para TSPR, em particular os doentes com DRC em fase avançada, devem ser submetidos a uma extensa avaliação peri-transplante de risco cardiovascular, pois representam uma população com um perfil de alto risco para doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e com necessidades terapêuticas próprias. A doença arterial coronária é frequente em doentes com DM1 e DRC, caracterizada por respostas cardiovasculares alteradas e insuficiência renal, provavelmente mediada pela desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e metabolismo alterado de cálcio e fosfato. A DAC obstrutiva encontra-se também associada a eventos coronários, incluindo durante o período peri-transplante. No entanto, a realização de revascularização bem-sucedida pode atenuar algum aumento de risco.⁴¹

A qualidade de vida a longo prazo é superior nos doentes com DM1 submetidos a TSPR, comparativamente a pacientes tratados com TRI. A história de doença e eventos cardiovasculares são os fatores com maior influência na qualidade de vida em pacientes diabéticos após TSPR ou TRI.⁴²⁻⁴⁴ O principal objetivo do transplante em pacientes com DRC causada por DM1 de longa duração é a redução da mortalidade, causada principalmente por complicações de DCV. De facto, a morbimortalidade é particularmente reduzida em doentes que recebem TSPR, em detrimento de TRI, com diminuição do risco cardiovascular e redução da progressão das complicações macrovasculares.⁴⁵

Segundo Davenport *et al*, após TSPR foi observada uma diminuição da incidência de eventos cardiovasculares característicos de doença macrovascular em doentes diabéticos.⁴⁶ Pensa-se que esta diminuição esteja associada a um aumento da fração de ejeção ventricular, a um efeito positivo

na função sistólica, a melhor controlo da tensão arterial, eu-glicemia e normalização da fase de enchimento diastólico.^{36, 46}

A investigação científica recente que comparou os resultados de TPI e TSPR demonstrou uma melhoria considerável de vários aspetos morfológicos e funcionais cardíacos.³⁸ Segundo Occhipinti *et al*, o transplante permitiu não só a autonomia relativamente à dependência de insulino-terapia, mas também normalização dos níveis de colesterol total e a diminuição dos valores de lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoproteins* - LDL). No entanto, não se detetaram alterações na concentração das HDL e de triglicéridos plasmáticos (TGL).³⁸ As tensões sistólica e diastólica melhoraram de forma significativa. A tensão arterial no período pós-transplante pode variar de acordo com o agente imunossupressor utilizado, com o tipo de procedimento realizado e alterações de peso.^{38, 46} O peso pode permanecer inalterado, mas por vezes verifica-se um pequeno aumento a longo termo, que é mais provável em indivíduos com obesidade antes do transplante.⁴⁶ De facto, o TPI e o TSPR demonstraram um impacto positivo significativo na melhoria precoce do perfil de risco cardiovascular, do controlo metabólico e da função cardíaca em doentes com DM1.^{38, 47, 48}

Como já foi referido, os eventos cardiovasculares major permanecem como a principal causa de mortalidade em doentes com DM1, sobretudo quando está presente DRC em fase avançada.³⁹ A espessura da camada íntima-média da carótida (EIMC), determinada por eco doppler, permite avaliar o impacto de todas as mudanças, tanto positivas como negativas, em fatores de risco de DCV, correlacionando-os com eventos cardiovasculares e cerebrovasculares futuros e mortalidade. A EIMC é maior com a idade, o sexo masculino, valores de TGL e albuminúria, tensão arterial, índice de massa corporal (IMC), níveis de endotelina e cortisol urinário livre em doentes com DM1. Uma melhoria neste parâmetro foi obtida dois anos após o transplante, independentemente de todos os parâmetros de controlo metabólico. A melhoria observada na EIMC, após TPI, sugere que eventos futuros de doença macrovascular sejam menos prováveis, permitindo melhorar ou reverter as manifestações clínicas e diminuindo a mortalidade associada.^{38, 47}

Os eventos cardiovasculares em indivíduos com diabetes tipo 2 diminuíram após transplante de pâncreas e com a consequente normoglicemia.⁷ No caso de doentes com DM1, estudos científicos em que foi analisada a sobrevivência, a incidência de eventos cardiovasculares major e a mortalidade em doentes que receberam TSPR e TRI, verificou-se uma maior sobrevida, menor incidência de enfarte agudo do miocárdio e diminuição das taxas de mortalidade por DCV após TSPR.^{39, 49} Os doentes que recebem TSPR apresentavam regressão das lesões coronárias ateroscleróticas, o que pode explicar a maior sobrevivência a longo termo, segundo La Rocca *et al*.³⁶

De acordo com o estudo de Larsen *et al*, os doentes submetidos a TSPR exibiram uma melhoria da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e da dilatação dependente do endotélio da artéria braquial, em comparação com recetores de TRI, bem como um menor risco de eventos cardiovasculares major.⁴⁷ Também a disfunção diastólica normaliza cerca de quatro anos após TSPR e a melhoria da mesma também está relacionada com uma redução de eventos cardiovasculares. A função sistólica apresenta igualmente melhoria após o transplante. A progressão de DAC foi menor em doentes com um enxerto funcional após TSPR, comparativamente com os doentes em que o enxerto falhou.^{46, 47} Urge sublinhar que um TPI bem-sucedido pode não impedir a progressão eventual de DCV em doentes com fatores de risco de DCV em curso e que nem toda a mortalidade está relacionada às DCV. Verificou-se maior incidência de eventos cardiovasculares major, após TSPR, em doentes com idade mais avançada, fumadores, tendo apresentado pior resultado do enxerto renal.⁴⁰

Relativamente à DAP, nas últimas décadas, a investigação científica tem revelado informação discordante no que diz respeito à influência protetora do TSPR na evolução da mesma.^{39, 50} A progressão da DAP, nomeadamente a necessidade de amputação, de *bypass* coronário, de angioplastia e de recorrência de úlceras neuro-isquémicas, foi significativamente mais baixa após TSPR do que após TRI.⁵⁰ Adicionalmente, Biesenbach *et al* também referem uma redução significativa na DAP após TSPR em detrimento de TRI. Por um lado, a eu-glicemia após transplante contribui para impedir a progressão para DAP mas, em oposição, verifica-se um efeito prejudicial da utilização de imunossuppressores com efeitos deletérios nas paredes arteriais, podendo mascarar o efeito benéfico do transplante.⁵⁰ Os medicamentos imunossuppressores utilizados, tais como, prednisolona, ciclosporina e tacrolimus têm vários efeitos prejudiciais no risco cardiovascular, incluindo aumento do risco de hipertensão, hiperlipidemia e diabetes *mellitus*, podendo contribuir para a progressão da aterosclerose.³⁹

Além dos efeitos dos fármacos imunossuppressores, também outros fatores, como a idade avançada, hábitos tabágicos e a presença de citocinas inflamatórias associadas à rejeição podem contribuir para o risco de DCV.^{46, 50} A presença de uma DM1 de longa duração, com vários anos de tratamento médico prévio ao transplante, e a adição de fatores de risco de DCV específicos após o transplante podem variar entre os doentes e influenciar negativamente os resultados. O tempo de diálise, a adesão a uma dieta saudável e a prática de exercício físico, ou outras diferenças não identificadas entre recetores de transplante, podem igualmente condicionar os resultados, não estando ainda a sua influência rigorosamente estimada.^{39, 46} O papel do TSPR na EIMC necessita de uma avaliação mais detalhada, bem como o seu impacto na doença macrovascular, no que diz respeito ao contributo da melhoria da função renal versus a eu-glicemia alcançados pós-transplante.⁴⁷

Em suma, o TSPR contribui para o controlo da tensão arterial, apresenta benefícios no perfil lipídico em doentes com DM1 e insuficiência renal em fase terminal e possui um papel relevante não só no controlo da glicemia, mas também na prevenção, atraso na progressão e reversão das complicações macrovasculares neste grupo de doentes.⁴⁷ Contudo, reveste-se de particular importância um acompanhamento a longo prazo dos doentes, com a realização de uma avaliação cardíaca meticulosa, e estudos científicos futuros devem ter em conta a repercussão das variáveis supramencionadas na doença macrovascular e na morbimortalidade associada à DM1.^{39, 46, 47, 50}

b. Doença microvascular

i. Neuropatia

A neuropatia diabética é uma complicação debilitante da diabetes *mellitus*, que pode evoluir com dor, úlceras, gangrena e amputação. A presença de polineuropatia e disfunção autonómica é frequente em doentes com DM1 de longa duração, bem como em doentes com uremia, ou seja, com DRC em fase terminal.⁵¹ A evolução da neuropatia diabética é caracterizada por perda axonal progressiva, manifestada por disfunções somáticas e sintomas autonómicos, com anomalias nos testes neurofisiológicos.⁵² As consequências metabólicas da hiperglicemia crónica parecem ser o fator dominante no desenvolvimento de neuropatia. A neuropatia autonómica pode afetar quase todos os órgãos com um amplo espectro de sintomatologia, com grande impacto no prognóstico.^{53, 54} Tanto a DM1 como a uremia contribuem para a disfunção neurológica observada nestes doentes e a DRC em fase terminal pode agravar a neuropatia em diabéticos.⁵¹ Já foi demonstrado que a disfunção neurológica em diabéticos e não diabéticos pode melhorar após TPAR. Nos últimos anos, tem sido vasta a investigação científica sobre o impacto do TSPR na neuropatia diabética. Os resultados dessa investigação têm sido particularmente consistentes no que respeita à prevenção, melhoria ou reversão da mesma, através da eu-glicemia conseguida após o transplante.⁵⁵

O tratamento de longo prazo de doentes com DM1 insulínica, com terapêutica intensiva de insulina atingindo normoglicemia, atrasa o início e desacelera a progressão de complicações microvasculares e neurológicas. Todavia, em doentes com DM1 de longa duração, com fases avançadas de neuropatia periférica, estabelecer o controlo glicémico com insulina exógena constitui um verdadeiro desafio.^{54, 56} Entre as várias tentativas para evitar a progressão ou melhorar a neuropatia diabética, o tratamento com insulina injetável permite prevenir a deterioração do limiar de sensação vibratória e melhorar a velocidade de condução nervosa, função sensorial e autonómica, tendo sido obtidos resultados semelhantes com a infusão contínua de insulina e com a terapêutica com inibidores da aldose redutase. Não se observou melhoria

significativa da condução nervosa periférica após suplementação com mio-inositol.⁵⁷ Contudo, na maioria destes estudos científicos, o período de seguimento após o tratamento foi reduzido.^{54, 56, 57}

Com o intuito de investigar se a neuropatia diabética pode ser revertida após TSPR, Solders *et al* realizaram um estudo em que acompanharam doentes submetidos a transplante durante dois anos. Através de estudo de eletromiografia convencional e testes em função autonómica, foi determinada uma melhoria ligeira, mas significativa, da condução nervosa após o transplante, cujos resultados foram interpretados como sendo uma consequência da eliminação da uremia. Contudo, numa fase avançada da doença, dois anos de normoglicemia não reverteram a neuropatia diabética de forma significativa.⁵¹ Posteriormente, outros estudos sobre a progressão da neuropatia sensitivo-motora e autonómica compararam doentes com DM1 submetidos a TPI e doentes com DM1 tratados com insulino-terapia intensiva.⁵⁸ No estudo de Kennedy *et al*, os grupos de doentes foram avaliados aos doze, vinte e quatro e quarenta e dois meses após TPI ou tratamento médico com insulina, tendo-se verificado uma progressão significativa da neuropatia sensitivo-motora e autonómica no grupo de doentes tratados com insulina. Por outro lado, foi observada uma melhoria evidente nos doentes tratados com TPI, apesar dos benefícios serem mais notórios em doentes com DM1 insulino-dependentes, numa fase precoce da evolução da doença.⁵² No que diz respeito ao risco de hipoglicemia após TPI bem-sucedido, o transplante resultou numa melhoria da resposta da epinefrina e do reconhecimento de sintomas durante hipoglicemias.⁵⁹

Em 1992, um novo estudo científico de Solders *et al* evidenciou que doentes com DM1 de longa duração e polineuropatia diabética submetidos a TSPR apresentavam, após quatro anos de seguimento, uma melhoria da condução nervosa periférica, provavelmente devida à eliminação da uremia. Posteriormente novas melhorias foram observadas, tendo sido atribuídas a mecanismos de regeneração das fibras nervosas. Não foram identificadas melhorias estatisticamente significativas nos grupos de controlo submetidos apenas a TRI.⁵⁷

A melhoria significativa da neuropatia periférica após TSPR foi atribuída à consequente euglicemia e, por alguns investigadores, à eliminação da uremia.^{57, 60} De forma a determinar o papel específico da uremia e da hiperglicemia na neuropatia diabética, um estudo prospetivo de Comi *et al* comparou um grupo de doentes diabéticos submetidos a TSPR a um grupo submetido apenas a TRI. Através de estudos neurofisiológicos foi observado que, após um ano, a velocidade média de condução nervosa sensitivo-motora melhorou significativamente em ambos os grupos.⁶¹ Contudo, as mudanças foram estatisticamente significativas no grupo submetido ao TSPR. Após dois anos, a velocidade de condução apresentou melhorias ainda mais significativas no grupo submetido a TSPR. Estes dados sugerem que a melhoria da velocidade de condução nervosa após transplante é sobretudo devida ao controlo da glicemia a longo prazo e que a eliminação da uremia pode contribuir para a melhoria da neuropatia periférica apenas no período que se segue imediatamente

ao transplante.⁶¹ Os resultados deste estudo estão de acordo com a investigação de Kennedy *et al*, em que foram obtidos resultados positivos a nível da condução nervosa periférica, sem recorrer a enxerto renal.⁵²

O menor impacto da uremia em comparação com o controlo glicémico é também apoiado pelo estudo levado a cabo por Van Der Vliet *et al*, que demonstrou que os valores da velocidade de condução nervosa permaneceram inalterados até dez anos após TPI.⁵⁸ Porém, a eliminação da uremia parece apresentar um papel, ainda que menos significativo, na melhoria da disfunção nervosa periférica em doentes diabéticos urémicos, como é sugerido pela melhoria da neuropatia periférica em doentes não diabéticos após TRI.⁶² Relativamente aos testes sensoriais quantitativos e autonómicos cardiovasculares de neuropatia diabética após TSPR, realizados em alguns estudos, existe controvérsia quanto aos resultados obtidos por Solders *et al* e Kennedy *et al*.^{52, 57} Como foi afirmado por Kennedy *et al*, a melhoria sensorial subjetiva pode dever-se à melhoria na qualidade de vida e aos efeitos psicotrópicos da terapêutica com corticosteroides.⁵² Todavia, não se observou, em nenhum destes estudos, progressão da neuropatia periférica ou de eventos agudos.^{52, 57} A investigação científica recente tem também evidenciado que grupos de doentes com DM1 tratados com TSPR apresentam um aumento da velocidade de condução nervosa, com enxerto de pâncreas funcionante, comparativamente a grupos de doentes submetidos ao mesmo tratamento, mas em que houve falha do enxerto de pâncreas.⁶¹ A única evidência neurofisiológica de regeneração das fibras nervosas é um aumento na amplitude dos potenciais de ação, sendo que os estudos científicos são concordantes no que diz respeito a um aumento da amplitude dos potenciais de ação apenas na extremidade superior, o que sugere que a regeneração das fibras nervosas tenderá a ocorrer em nervos menos danificados.⁶² Foi igualmente observada uma ligeira melhoria da disfunção autonómica, leve após dois anos, mas semelhante em ambos os grupos.^{61, 62}

Num estudo de Boucek *et al* a estabilização dos parâmetros eletrofisiológicos foi demonstrada ao longo de um período de seis anos. Uma abordagem não invasiva, a microscopia confocal (MC), foi proposta por pesquisadores de Manchester para detetar regeneração precoce das fibras nervosas da córnea. Através deste método, e com os resultados de biopsias cutâneas, foi possível identificar uma melhoria significativa da densidade córnea e do comprimento das fibras nervosas, seis meses após TSPR.⁶³ Neste estudo não foi detetada uma resposta regenerativa significativa precoce de fibras nervosas dos membros inferiores. Tal facto pode dever-se a erros tipo II ou à presença de doença neuropática avançada. Além disso, o plexo subepidérmico do qual a reinervação epidérmica deve ocorrer encontra-se reduzido na maioria dos pacientes. Pode ser necessário um período mais longo de normoglicemia para alcançar regeneração de fibras nervosas nos membros inferiores.⁶³ Num estudo recente de 2019, Azmi *et al* investigaram os efeitos do TSPR na neuropatia diabética através do seguimento dos doentes durante vinte e quatro e trinta e seis

meses após o transplante, com a realização de MC e biopsias cutâneas, tendo sido observada regeneração precoce das pequenas fibras nervosas, seguida de melhoria dos sintomas neuropáticos, função cognitiva e restantes parâmetros neurofisiológicos.⁵⁵

No entanto, permanecem dúvidas quanto a alguns efeitos a longo prazo e, para alcançar resultados clínicos úteis e resultados neurofisiológicos, foi sugerido um período relativamente longo de observação, apesar de poucos doentes submetidos a enxertos de pâncreas apresentarem uma sobrevivência muito longa.^{64, 65} Embora o TSPR seja responsável por uma imensa melhoria da condição clínica do recetor, do prognóstico a longo prazo e do aumento da sobrevida, não elimina riscos associados à neuropatia diabética, por exemplo úlceras nos pés e gangrena, e défices neuropáticos funcionais e estruturais dos membros inferiores podem permanecer irreversíveis.⁶³

É fundamental que qualquer intervenção terapêutica para a neuropatia diabética seja iniciada precocemente, antes da ocorrência de depleção neuronal severa.⁶⁵ Contudo, ainda é questionável se a regeneração das fibras nervosas em fases avançadas é possível, apesar de fatores estimulantes poderem surgir de axónios proximais e serem transportados distalmente. No caso de lesão axonal grave ou morte celular, a regeneração não é possível, a menos que novas células possam ser transplantadas ou desenvolvidas a partir de outros tipos de células.⁶⁵ Deste modo, tendo em conta a ausência de tratamentos com sucesso disponíveis para controlar a evolução da hiperglicemia e da neuropatia diabética, a ação preventiva precoce com o estabelecimento de eu-glicemia a longo prazo através de TSPR deve ser tida em consideração como uma opção terapêutica de relevo.^{47, 56}

Como demonstrado por Azmi *et al*, o TSPR está associado à regeneração precoce e mantida de pequenas fibras nervosas na córnea e na pele, seguido por uma melhoria dos sintomas neuropáticos e da velocidade de condução do nervo peroneal.⁵⁵ De facto, a evidencia científica demonstrou que o transplante pode interromper e reverter parcialmente a progressão da neuropatia diabética, de acordo com inúmeros estudos que seguiram doentes submetidos a TSPR. O impacto benéfico do transplante é mais precoce no que diz respeito à neuropatia sensitivo-motora, em comparação com a neuropatia autonómica.^{56, 57} A investigação científica realizada com doentes com DM1, submetidos a TSPR, confirma a melhoria da neuropatia diabética, devida sobretudo à eu-glicemia atingida após TPI ou TSPR, com menor impacto da correção da uremia.⁶¹ Os doentes com DM1 apresentam regeneração precoce de pequenas fibras nervosas, seguida por uma melhoria da sintomatologia neuropática, função cognitiva e restantes parâmetros neurofisiológicos. Urge ainda salientar a importância da realização de ensaios clínicos de longa duração, superiores a três anos.^{55, 57, 61} A inclusão de MC e biópsia de pele é útil para indicar sinais precoces de regeneração nervosa em ensaios clínicos de terapêuticas modificadoras da doença na neuropatia diabética.⁶⁵

ii. Nefropatia

A nefropatia diabética é a causa mais comum de DRC em fase terminal. É o resultado da acumulação gradual da matriz extracelular nas membranas basais tubular e glomerular e nos tecidos mesangiais e intersticiais, também de hialinose das arteríolas glomerulares e esclerose glomerular.^{66, 67} Nos EUA e na Europa é responsável por 40% dos novos casos de DRC em fase terminal. Cerca de 20 a 30% dos doentes com DM1 vêm a desenvolver nefropatia diabética. O primeiro indício da doença é a micro albuminúria, que se verifica em 80% dos doentes com tipo 1 diabetes.⁶⁸ O prognóstico dos doentes com DRC é mau, com uma taxa de mortalidade maior que 25% durante os primeiros dois anos de insuficiência renal. A DRC em fase terminal desenvolve-se em 50% dos diabéticos tipo 1 com nefropatia evidente em 10 anos e em 75% em 20 anos.^{66, 69}

Adicionalmente, a nefropatia diabética, como resultado da DM1, é a etiologia da fase terminal da doença renal em 6% dos pacientes em diálise e em 8,7% dos pacientes transplantados renais. Os diabéticos tipo 1 com insuficiência renal têm várias opções de tratamento. Podem permanecer em diálise, ser submetidos a TRI, a TSPR ou a TPAR. O TRI oferece uma melhoria na sobrevivência a longo prazo e na qualidade de vida, em comparação à diálise.⁷⁰ O transplante de pâncreas estabelece eu-glicemia e a independência da terapêutica com insulina, o que contribui igualmente para uma melhoria da saúde e da qualidade de vida.³⁴ No entanto, a desvantagem desta modalidade terapêutica é o aumento da taxa de rejeição aguda, maior permanência no hospital, mais readmissões e re-intervenções cirúrgicas, quando comparado ao TRI. A principal vantagem do TPAR sobre o TSPR é a possibilidade de evitar diálise previamente ao transplante de pâncreas. No entanto, requer duas cirurgias em tempos diferentes, com uma diminuição do sucesso do enxerto de pâncreas quando comparado com o TSPR.⁷¹⁻⁷³

O TSPR é uma opção terapêutica mais benéfica nos doentes com DM1 e DRC, em comparação com a diálise e com o TRI. Não só elimina a necessidade de diálise e terapêutica intensiva com insulina, como aumenta a sobrevivência, permitindo estabilizar ou melhorar as complicações secundárias microvasculares da diabetes, apesar de um pequeno aumento da morbidade cirúrgica.^{4, 70} Também segundo Coppelli *et al*, o transplante de pâncreas consiste numa modalidade terapêutica essencial quando os riscos de complicações secundárias da DM1 excedem os do procedimento cirúrgico e dos imunossuppressores, mostrando-se eficaz em doentes com crises de hipoglicemia recorrentes.⁶⁸

Em contrapartida, um estudo levado a cabo por Grochowiecki *et al*, que comparou os custos e os resultados do tratamento de doentes diabéticos tipo 1 com DRC em fase terminal submetidos a TSPR com um grupo de doentes em diálise crónica e insulino terapia, determinou que apesar dos

riscos cirúrgicos e da imunossupressão, a sobrevivência não variou de forma significativa entre os dois grupos durante os primeiros dois anos, de forma semelhante ao que foi determinado por Kamgar *et al.*^{74, 75} No entanto, no segundo ano, a diálise era significativamente mais dispendiosa a longo prazo que o TSPR.⁷⁴ Também Ziaja *et al* afirmaram que o TSPR diminui o risco cardiovascular e previne o desenvolvimento de proteinúria, apesar de não terem sido identificadas melhorias a nível da sobrevivência do doente com DM1 e na taxa de complicações vasculares num período de sete anos de seguimento.^{76, 77}

Além de ser a primeira manifestação da nefropatia, a proteinúria é um marcador de grande aumento de morbimortalidade cardiovascular em diabéticos tipo 1. A hiperglicemia sustentada constitui o principal fator responsável pelo desenvolvimento e pela progressão da nefropatia diabética, tendo sido já demonstrado que o controlo glicémico rigoroso e o cumprimento da terapêutica anti-hipertensora, como o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAS), pode diminuir a micro albuminúria em doentes com DM1.⁶⁸ Fioretto *et al* demonstraram que o TPI poderia prevenir e mesmo reverter as lesões estruturais da nefropatia após 10 anos, sem dependência do tratamento intensivo com insulina.⁶⁷ Porém, a proteinúria não alterava de forma significativa e a depuração de creatinina diminuiu após o enxerto. Por outro lado, no estudo de Coppelli *et al*, o TPI restabeleceu eu-glicemia e melhorou os parâmetros metabólicos, tendo-se observado redução da proteinúria, sem alteração na depuração de creatinina.⁶⁸ Também de acordo com Cantarovich *et al* o PTI está indicado em doentes selecionados com DM1 com proteinúria ou com declínio significativo da taxa de filtração glomerular (TFG).⁷⁸ De facto, o TPI pode prevenir ou melhorar a nefropatia diabética e, com base nestes resultados, constitui uma opção terapêutica útil em doentes com DM1.⁶⁷

Como demonstrado pelos estudos supramencionados, as lesões glomerulares características de diabetes *mellitus*, incluindo nódulos Kimmelstiel-Wilson, bem como lesões tubulares, são reversíveis em doentes com DM1 após eu-glicemia mantida a longo prazo, alcançada através de TPI. Apesar do TPI poder prevenir e reverter as lesões associadas à nefropatia diabética, existe algum risco de desenvolvimento de DRC terminal, provavelmente secundária à nefrotoxicidade crónica dos imunossupressores, tais como a ciclosporina e os inibidores da calcineurina (ICN), que está associada a um progressivo declínio da função renal, sobretudo em doentes com TFG pré-transplante inferior a 60 ml/min/1,73 m². Além dos riscos inerentes ao procedimento cirúrgico, os recetores do transplante podem desenvolver DRC em fase terminal, como já foi referido.^{69, 79-81} Chatzizacharias *et al* descobriram que níveis mínimos de tacrolimus, seis meses após o transplante, foram o único fator de risco independente para o declínio da função renal em recetores de TPI, ao longo de dois anos de seguimento após transplante.⁸² Singh *et al*

referem que o risco de morte não difere significativamente dos diabéticos tipo 1 em diálise crônica sem TPI.⁷¹

A ADA e a *American Society of Transplantation* (AST) recomendaram que o transplante de pâncreas seja considerado para doentes com DM1 que foram submetidos ou irão submeter-se a transplante de rim. Relativamente às opções de TPAR e TSPR, não existe uma recomendação que favoreça uma estratégia de tratamento em detrimento da outra. Douzjian *et al* mostraram que o TSPR é menos dispendioso do que o TPAR e o TRI.⁴² Segundo Knoll *et al* o TSPR está associado a uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida em diabéticos tipo 1 com DRC, do que o TPAR ou o TRI, a partir de dador cadáver, ou a diálise. No entanto, o TPAR é preferido em doentes com complicações metabólicas graves.⁷⁰

A DM1 e a DRC encontram-se associadas a um aumento do risco de fratura óssea, provavelmente devido a alterações metabólicas que reduzem a densidade óssea. A investigação conduzida por Nikkel *et al* comparou a incidência de fraturas em dois grupos de diabéticos tipo 1 submetidos a TSPR e TRI e determinou que os doentes submetidos a TSPR apresentaram menos fraturas ósseas, com uma diminuição significativa do risco de fratura.⁸³

O rim apresenta mecanismos de cicatrização celular intrínseca de forma a restabelecer a estrutura renal, após a remoção dos estímulos de lesão. Segundo Shin *et al* o transplante de pâncreas estabiliza ou reverte o quadro histológico das lesões da nefropatia diabética quando a eu-glicemia é mantida durante cinco a dez anos.⁸⁴ Contudo, parece haver situações em que o dano estrutural é muito grave, como em lesões avançadas de glomerulopatia diabética, não existindo melhoria da arquitetura renal. Na investigação científica futura é fundamental avaliar os mecanismos envolvidos na regulação dos processos celulares envolvidos, com vista a novas abordagens para a prevenção e o tratamento da nefropatia diabética, assim como de outras doenças renais progressivas. O efeito benéfico do transplante também deverá ser confirmado ao longo de um período de seguimento mais longo.^{66, 68}

O risco de complicações microvasculares da diabetes está intimamente associado ao controlo da glicemia. O transplante de TSPR bem-sucedido, além de normalizar a glicose no sangue e permitir a independência da insulino-terapia, pode também reduzir a progressão de nefropatia diabética.⁶⁷ Porém, a imunossupressão e outros fatores relacionados com o transplante podem afetar negativamente a função renal, a secreção e a sensibilidade à insulina.⁸⁵ A eu-glicemia proporcionada pelo transplante, aliada a formas de imunomodulação melhorada, com fármacos menos nefrotóxicos, poderá possibilitar a prevenção e a reversão das lesões renais inerentes à diabetes, com menor risco de complicações e deterioração da TFG, contribuindo para a ampliação das indicações do TSPR.^{78, 86}

iii. Retinopatia

A retinopatia diabética é a principal causa de perda visual em diabéticos tipo 1. Constitui uma complicação microvascular secundária da DM1 muito frequente: cinco anos após o diagnóstico, 23% dos doentes apresentam retinopatia. Após dez anos, a prevalência aumenta para quase 60% e, aos 15 anos, 80% apresentam retinopatia.⁸⁷ O principal fator que contribui para o desenvolvimento e a progressão desta complicação é o mau controlo glicémico. O tratamento intensivo com insulina da DM1 pode ter um efeito benéfico no controlo da glicemia, não impedindo, contudo, a progressão das complicações secundárias da DM1.⁸⁸

A insulinoterapia intensiva e, especificamente, o tratamento com bomba de insulina, em comparação com múltiplas injeções diárias, previne a retinopatia diabética em adultos e adolescentes com DM1. Todavia, em doentes com DM1 de longa duração, o transplante de pâncreas parece ser a opção terapêutica mais eficaz. A duração da diabetes é um dos mais fortes preditores do desenvolvimento e da progressão da retinopatia, enquanto a hiperglicemia, a hipertensão e a dislipidemia constituem fatores de risco modificáveis. A presença de níveis persistentemente elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), tensão arterial e triglicéridos séricos contribui para os processos fisiopatológicos que induzem o dano microvascular e a disfunção endotelial observados na retinopatia diabética.^{89, 90}

De acordo com o *Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)* e o *United Kingdom for Prevention of Diabetes Study (UKPDS)* a redução da HbA1c pode diminuir a taxa de incidência e a progressão da retinopatia.^{87, 91} Deste modo, presume-se que um transplante de pâncreas, que permita alcançar a eu-glicemia, tenha um impacto benéfico na retinopatia.^{87, 92}

Embora a hiperglicemia constitua a principal causa fisiopatológica subjacente ao desenvolvimento e à progressão da retinopatia diabética, a tese de que a indução de eu-glicemia tem como efeito a estabilização ou mesmo a regressão de lesões proliferativas da retina, em doentes com DM1 de longa duração, apresenta controvérsia.^{93, 94}

De facto, inicialmente, os resultados dos estudos que investigam o impacto do TPI e do TSPR no desenvolvimento da progressão da retinopatia diabética eram um pouco contraditórios. Muitos destes estudos tinham como principal desvantagem serem efetuados numa pequena amostra de doentes diabéticos tipo 1. Tratava-se, portanto, de uma amostra pouco representativa da realidade.⁹⁵⁻⁹⁷ Ramsay *et al* afirmaram que a eu-glicemia alcançada por TSPR não reverteu e não impediu a progressão da retinopatia diabética, após dois anos de seguimento.⁹⁵ Também Scheider *et al* obtiveram resultados semelhantes, após três anos de seguimento, assim como os estudos de Zech *et al* e Wang *et al*, ambos com um ano de seguimento após realização de TSPR.^{94, 96, 98} Petersen *et al* determinaram que a obtenção de eu-glicemia por transplante pancreático não seria eficaz, por

não impedir a progressão da retinopatia diabética em doentes com micro angiopatia diabética grave.⁹⁹

Porém, a investigação científica recente indica a estabilização da retinopatia diabética após TSPR.^{93, 98} Ulbig *et al* descreveram a evolução da retinopatia diabética em vinte e cinco doentes submetidos a TSPR, com sucesso, durante um período de seguimento de trinta e oito meses. Os resultados demonstram melhorias na acuidade visual, na maioria dos olhos avaliados, bem como na diminuição da frequência e da gravidade da hemorragia vítrea. Segundo este estudo, o TSPR parece apresentar vantagens no que diz respeito à evolução da retinopatia diabética proliferativa (RDP), em comparação com o tratamento convencional, como a insulinoterapia intensiva convencional.¹⁰⁰ Também, Konigsrainer *et al* relataram que o curso da retinopatia foi positivamente influenciado pelo transplante de pâncreas bem-sucedido. A investigação de Chow *et al* comprovou a estabilização da RDP grave, após TSPR, combinada com realização de fotocoagulação a laser em algumas lesões de retinopatia.^{88, 101} A preservação da função renal alcançada com o enxerto renal também parece desempenhar um papel positivo.⁸⁷

O TPI tem demonstrado resultados positivos sobre a retinopatia diabética.¹⁰² Estudos recentes confirmam que o TSPR tem também um efeito benéfico na retinopatia diabética.^{87, 92, 103} Giannarelli *et al* realizaram um estudo com quarenta e oito doentes submetidos a TSPR bem-sucedido, seguidos durante sessenta meses, com realização de exame oftalmológico detalhado. Além disso, foi utilizada a mesma metodologia, uma classificação padronizada, que possibilitou uma avaliação mais cuidadosa e com maior precisão da evolução das lesões da retinopatia diabética. Os resultados demonstraram que, em comparação com um grupo de doentes diabéticos tipo 1 não transplantados, os doentes submetidos a TSPR apresentaram, em 90% dos casos, estabilização ou melhoria da retinopatia diabética. O mesmo se aplica a lesões graves de RDP, não tendo sido verificada progressão das mesmas, durante o período de seguimento.⁸⁷ No estudo de Pearce *et al*, foram selecionados doentes com DM1 em que a retinopatia permaneceu estável durante dois anos prévios a TSPR. Após 5 anos, foi possível observar que as lesões permaneceram estáveis. Nos casos com retinopatia instável, nos dois anos prévios ao transplante, mais de 90% estabilizaram após o mesmo período. Apenas foi registado um caso em que ocorreu progressão de retinopatia nos primeiros doze meses após TSPR, tendo estabilizado após fotocoagulação a laser.⁹²

A progressão acelerada da retinopatia após indução rápida de controlo metabólico em recetores de transplante pancreático, particularmente subsequente a um período prolongado de mau controlo metabólico, tem sido descrita em vários estudos.^{92, 98, 104} Tsai *et al* e outros autores relataram que doentes com DM1 submetidos a TPI desenvolveram edema macular agudo e exsudato algodonoide peri-papilar com rápida progressão para RDP.^{104, 105} Todos os doentes apresentavam HbA1c elevada pré-transplante, com retinopatia diabética leve ou sem retinopatia

diabética, e todos progrediram para retinopatia diabética não proliferativa (RDNP) ou RDP grave, apesar da eu-glicemia alcançada. Os autores estabelecem a hipótese de que a progressão da doença poderá estar relacionada com a HbA1c elevada pré-transplante e com a magnitude e rapidez do controlo metabólico após o transplante.¹⁰⁴ Segundo Pearce *et al*, o mecanismo responsável pela rápida deterioração observada em alguns casos após TSPR não é claro, mas poderá ser explicado pela redução da hiperglicemia e pela taxa de fluxo sanguíneo da retina, com subsequente isquemia, ou alterações hormonais sistémicas, por exemplo a hormona do crescimento.^{90,92} Um possível viés, neste e noutros estudos, é que a maioria dos olhos com lesões de retinopatia grave receberam fotocoagulação ou vitrectomia antes do transplante. Deste modo, é difícil determinar o contributo do transplante e da eu-glicemia na estabilização das lesões, comparativamente ao impacto das intervenções terapêuticas supramencionadas. Porém, foram identificados quatro casos, ou seja, oito olhos, que tinham apenas retinopatia leve previamente ao TSPR e todos permaneceram estáveis durante todo o período de seguimento, sem realização de fotocoagulação a laser ou vitrectomia.⁹²

Koznarova *et al* afirmaram que os resultados deste estudo, assim como de outros estudos realizados com o intuito de avaliar o efeito benéfico do TSPR na retinopatia diabética avançada, foram afetados pelo grau basal de evolução da doença, ou seja pela presença de doença severa à data do transplante. Neste estudo, 80% dos doentes tinham realizado fotocoagulação a laser prévia ao transplante. No entanto, foi observada uma melhoria da visão dos doentes no grupo de doentes submetidos a TSPR bem-sucedido, tendo diminuído o número de doentes que necessitaram de fotocoagulação a laser pós-transplante. A melhoria ou a estabilização da retinopatia foi evidente três anos após o transplante e não pode ser explicada pelo tratamento da insuficiência renal, pois não se obtiveram os mesmos resultados em doentes submetidos a TRI, apesar de insulino-terapia intensiva.¹⁰³

Urge ainda salientar a importância da avaliação de possíveis complicações oculares que podem ocorrer após o transplante, apresentando particular importância quando são considerados a sobrevivência a longo prazo e o regime intensivo de imunossupressão que devem suportar. No estudo de Pearce *et al* 40% dos doentes submetidos a TSPR bem-sucedido receberam tratamento para glaucoma e catarata, sendo que em todos os casos os doentes estavam a ser tratados com corticoterapia sistémica. Também foi determinado que os doentes que receberam o mesmo tratamento imunossupressor ou ICN desenvolveram tensão intraocular elevada. Este facto deve ser tido em consideração na vigilância e na avaliação oftalmológica a longo prazo após transplante. Outros estudos referem ainda casos isolados de neuropatia ótica e retinite por citomegalovírus atribuída à utilização de ciclosporina.^{92, 101} Contudo, o tratamento imunossupressor pode apresentar um efeito direto e positivo na micro vasculatura, porque alguns dos imunossupressores

utilizados, tais como tacrolimus e micofenolato de mofetil, reduzem a inflamação crónica e a disfunção endotelial, que desempenham um papel central na evolução da retinopatia diabética.¹⁰²

Em suma, a investigação científica recente demonstra que a retinopatia diabética melhora ou estabiliza após o TSPR. O TSPR possui um impacto benéfico na retinopatia diabética mesmo em fases avançadas e em doentes urémicos com DRC.^{87, 88, 92, 100, 101, 103} A reversão da uremia também contribui para melhorar a acuidade visual, no entanto os doentes submetidos apenas a TRI apresentaram maior progressão ou agravamento da retinopatia.^{87, 103} Todavia, outros autores não encontraram melhoria ou atraso na progressão da doença após TSPR.⁹⁴⁻⁹⁹ Uma explicação possível para a inconsistência dos resultados supramencionados, no que diz respeito ao impacto do TSPR na retinopatia diabética, pode consistir na utilização de métodos distintos para classificar a retinopatia diabética, no grau basal de evolução da doença, em tratamentos prévios realizados, na duração da DM1, na HbA1c elevada pré-transplante, na magnitude e rapidez do controlo metabólico após o transplante e no protocolo de imunossupressão utilizado.^{87, 92, 103, 104} Foi determinado que o risco de progressão e agravamento da retinopatia diabética é particularmente relevante no primeiro ano após transplante e, por isso, a vigilância clínica é fundamental para detetar e intervir precocemente no caso de agravamento da retinopatia.⁹¹ A investigação futura deverá ter em conta a necessidade de um período de seguimento mais prolongado dos doentes, com observação oftalmológica cuidadosa para confirmar e reforçar os resultados mencionados, devendo ser analisados os fatores de risco para progressão da retinopatia diabética após o transplante TSPR.¹⁰⁴

CONCLUSÕES

Desde o primeiro transplante de pâncreas realizado em 1966, os avanços nas técnicas cirúrgicas e de imunossupressão têm permitido um sucesso crescente do TPI, do TPAR e do TSPR. Os estudos mostram que o TSPR bem-sucedido constitui a principal terapêutica com eficácia em restabelecer a eu-glicemia a longo prazo, o que se reveste de particular importância, dado que a diabetes *mellitus* é uma doença crónica muito prevalente, com elevada morbimortalidade associada, sobretudo cardiovascular. O transplante tem como objetivo prevenir, interromper ou reverter o desenvolvimento e a progressão das complicações secundárias da diabetes, nomeadamente dos eventos cardiovasculares, da nefropatia diabética, da neuropatia e da retinopatia diabéticas.

No que diz respeito à doença macrovascular, os estudos sobre os efeitos do TSPR concluem que a presença de uma DM1 de longa duração, em correlação com os fatores de risco de DCV específicos após o transplante, os efeitos dos fármacos imunossupressores, a idade avançada, os hábitos tabágicos, entre outras diferenças não identificadas entre recetores de transplante, podem condicionar os resultados, ainda que a sua influência não esteja bem determinada, havendo alguma controvérsia quanto à relevância de alguns destes fatores. Contudo, a investigação científica recente refere que o TSPR está associado a uma menor incidência de eventos cardiovasculares major e DAC, a um maior controlo da tensão arterial, apresentando benefícios no perfil lipídico, geometria e função cardíacas. Assim sendo, o TSPR possui um papel relevante não só no controlo da glicemia, mas também na prevenção, no atraso na progressão e na reversão das complicações macrovasculares neste grupo de doentes. Urge ainda salientar que se reveste de particular importância um acompanhamento a longo prazo dos doentes, com a realização de uma avaliação cardíaca meticulosa, e estudos científicos futuros devem ter em conta a repercussão das variáveis supramencionadas na doença macrovascular e morbimortalidade, dado que a DCV constitui a principal causa de morte em doentes diabéticos tipo 1.

A investigação científica demonstra efeito benéfico do TSPR na prevenção, no atraso na progressão, ou mesmo na reversão, no que concerne a doença microvascular. O impacto benéfico do TSPR na neuropatia diabética é evidenciado pelos diferentes estudos que apresentámos, sendo mais precoce na neuropatia sensitivo-motora do que na autonómica. A investigação científica realizada com doentes com DM1 submetidos a TSPR confirma a melhoria da neuropatia diabética, devida sobretudo à eu-glicemia atingida após TPI ou TSPR, com menor impacto da correção da uremia. Os doentes com DM1 apresentam regeneração precoce de pequenas fibras nervosas, seguida por uma melhoria da sintomatologia neuropática, da função cognitiva e dos restantes parâmetros neurofisiológicos. A inclusão de MC e biópsia de pele tem demonstrado bons resultados

ao identificar sinais precoces de regeneração nervosa em ensaios clínicos de terapêuticas modificadoras da doença na neuropatia diabética. Contudo, é fundamental, também neste domínio, a realização de ensaios clínicos de longa duração.

Os estudos sobre o impacto do TSPR na nefropatia diabética demonstram que o TSPR bem-sucedido pode estabelecer eu-glicemia e contribuir para a prevenção e a diminuição da progressão de nefropatia diabética. Contudo não é despidendo referir que a imunossupressão, bem como outros fatores relacionados com o transplante, pode afetar negativamente a função renal. Não podemos deixar de aludir à relevância de investigação futura sobre formas de imunomodulação melhorada, com o objetivo de evitar complicações, nomeadamente a deterioração da TFG, contribuindo deste modo para ampliar indicações do TSPR. Também no caso da retinopatia diabética, os estudos científicos apresentam alguma discordância, porém, a investigação científica recente aponta para melhoria, estabilização e até reversão de algumas lesões, estando muito dependentes do grau de evolução e gravidade das mesmas, bem como dos tratamentos médicos e cirúrgicos oculares realizados pré-transplante. É de extrema relevância salientar que o sucesso do TSPR é indissociável do seguimento de todos os doentes com avaliação oftalmológica regular de longa duração.

O TSPR permite melhorar a qualidade de vida dos doentes e aumenta a sua sobrevivência, constituindo uma modalidade terapêutica essencial nos doentes com DM1, apresentando maior benefício quando realizado antes do estabelecimento de lesões secundárias de elevada gravidade. Através do controlo metabólico, o TSPR é passível de reverter o desenvolvimento de diferentes complicações da DM1, contrabalançando os efeitos adversos cardiovasculares da terapêutica imunossupressora.

BIBLIOGRAFIA

1. Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2440-7. Epub 2013/07/25. doi: 10.2337/dc12-2195. PubMed PMID: 23881967; PubMed Central PMCID: PMC3714504.
2. Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et al. Glycemic Control in Simultaneous Islet-Kidney Versus Pancreas-Kidney Transplantation in Type 1 Diabetes: A Prospective 13-Year Follow-up. *Diabetes Care*. 2015;38(5):752-9. Epub 2015/02/11. doi: 10.2337/dc14-1686. PubMed PMID: 25665814.
3. Gruessner RW, Sutherland DE, Kandaswamy R, Gruessner AC. Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. *Transplantation*. 2008;85(1):42-7. Epub 2008/01/15. doi: 10.1097/01.tp.0000296820.46978.3f. PubMed PMID: 18192910.
4. Gutierrez P, Marrero D, Hernandez D, et al. Surgical complications and renal function after kidney alone or simultaneous pancreas-kidney transplantation: a matched comparative study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(5):1451-5. Epub 2007/03/01. doi: 10.1093/ndt/gfl771. PubMed PMID: 17327283.
5. Isla Pera P, Moncho Vasallo J, Torras Rabasa A, Oppenheimer Salinas F, Fernández-Cruz L, Ricart M. Quality of life in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23(5):600-5. Epub 2009/08/14. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01054.x. PubMed PMID: 19674015.
6. Rayhill SC, D'Alessandro AM, Odorico JS, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation and living related donor renal transplantation in patients with diabetes: is there a difference in survival? *Ann Surg*. 2000;231(3):417-23. Epub 2000/03/14. doi: 10.1097/0000658-200003000-00015. PubMed PMID: 10714635; PubMed Central PMCID: PMC1421013.
7. Wiseman AC, Gralla J. Simultaneous pancreas kidney transplant versus other kidney transplant options in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(4):656-64. Epub 2012/02/22. doi: 10.2215/CJN.08310811. PubMed PMID: 22344508.
8. Jeon HJ, Koo TY, Han M, et al. Outcomes of dialysis and the transplantation options for patients with diabetic end-stage renal disease in Korea. *Clin Transplant*. 2016;30(5):534-44. Epub 2016/02/26. doi: 10.1111/ctr.12719. PubMed PMID: 26914661.
9. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, et al. Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg*. 2001;182(2):155-61. Epub 2001/09/28. doi: 10.1016/s0002-9610(01)00676-6. PubMed PMID: 11574088.
10. Barlow AD, Saeb-Parsy K, Watson CJ. An analysis of the survival outcomes of simultaneous pancreas and kidney transplantation compared to live donor kidney transplantation in patients with type 1 diabetes: a UK Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2017;30(9):884-92. Epub 2017/03/21. doi: 10.1111/tri.12957. PubMed PMID: 28319322.
11. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):1659-60. Epub 2001/03/27. doi: 10.1016/s0041-1345(00)02630-0. PubMed PMID: 11267458.
12. Joseph JT, Baines LS, Morris MC, Jindal RM. Quality of life after kidney and pancreas transplantation: a review. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(3):431-45. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00740-6.
13. Orsenigo E, Fiorina P, Cristallo M, et al. Long-term survival after kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. *Transplant Proc*. 2004;36(4):1072-5. Epub 2004/06/15. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.04.056. PubMed PMID: 15194372.
14. Poommipanit N, Sampaio MS, Cho Y, et al. Pancreas after living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant: an analysis of the organ procurement transplant

- network/united network of organ sharing database. *Transplantation*. 2010;89(12):1496-503. Epub 2010/04/24. doi: 10.1097/TP.0b013e3181dd3587. PubMed PMID: 20414150.
15. Milde FK, Hart LK, Zehr PS. Pancreatic transplantation. Impact on the quality of life of diabetic renal transplant recipients. *Diabetes Care*. 1995;18(1):93-5. Epub 1995/01/01. doi: 10.2337/diacare.18.1.93. PubMed PMID: 7698056.
 16. Weiss AS, Smits G, Wiseman AC. Simultaneous pancreas-kidney versus deceased donor kidney transplant: can a fair comparison be made? *Transplantation*. 2009;87(9):1402-10. Epub 2009/05/09. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a276fd. PubMed PMID: 19424043.
 17. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, et al. Long-term survival following simultaneous kidney-pancreas transplantation versus kidney transplantation alone in patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):464-70. Epub 2003/01/29. doi: 10.1053/ajkd.2003.50057. PubMed PMID: 12552511.
 18. Mohan P, Safi K, Little DM, et al. Improved patient survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant alone in patients with type 1 diabetes mellitus and end-stage renal disease. *Br J Surg*. 2003;90(9):1137-41. Epub 2003/08/29. doi: 10.1002/bjs.4208. PubMed PMID: 12945083.
 19. Stratta RJ, Weide LG, Sindhi R, et al. Solitary pancreas transplantation. Experience with 62 consecutive cases. *Diabetes Care*. 1997;20(3):362-8. Epub 1997/03/01. doi: 10.2337/diacare.20.3.362. PubMed PMID: 9051388.
 20. Knight RJ, Daly L. The impact of pancreas transplantation on patient employment opportunities. *Clin Transplant*. 2004;18(1):49-52. Epub 2004/04/28. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00115.x. PubMed PMID: 15108770.
 21. Myint TM, O'Shaughnessy DV, Marshall S, Vucak-Dzumhur M, Elder GJ. Health-related quality of life of patients awaiting kidney and simultaneous pancreas-kidney transplants. *Nephrology (Carlton)*. 2013;18(12):827-32. Epub 2013/09/14. doi: 10.1111/nep.12160. PubMed PMID: 24028534.
 22. Zehrer CL, Gross CR. Quality of life after pancreas transplantation. *Diabetes Care*. 1990;13(5):539-41. Epub 1990/05/01. doi: 10.2337/diacare.13.5.539. PubMed PMID: 2351035.
 23. Fabian J, Maher H, Bentley A, et al. Favourable outcomes for the first 10 years of kidney and pancreas transplantation at Wits Donald Gordon Medical Centre, Johannesburg, South Africa. *S Afr Med J*. 2016;106(2):172-6. Epub 2016/01/30. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i2.10190. PubMed PMID: 26821897.
 24. Wolfe RA, McCullough KP, Schaubel DE, et al. Calculating life years from transplant (LYFT): methods for kidney and kidney-pancreas candidates. *Am J Transplant*. 2008;8(4 Pt 2):997-1011. Epub 2008/03/14. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02177.x. PubMed PMID: 18336702.
 25. Lee CM, Scandling JD, Krieger NR, Dafoe DC, Alfrey EJ. Outcomes in diabetic patients after simultaneous pancreas-kidney versus kidney alone transplantation. *Transplantation*. 1997;64(9):1288-94. Epub 1997/11/26. doi: 10.1097/00007890-199711150-00010. PubMed PMID: 9371670.
 26. Tibell A, Solders G, Larsson M, Brattstrom C, Tyde'n G. Superior survival after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with transplantation of a kidney alone in diabetic recipients followed for 8 years. *Transplant Proc*. 1997;29(1-2):668. Epub 1997/02/01. doi: 10.1016/s0041-1345(96)00392-2. PubMed PMID: 9123471.
 27. Tufveson G, Brynner H, Dimeny E, et al. Renal transplantation in diabetic patients with or without simultaneous pancreatic transplantation 1986: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(1):1-4. Epub 1991/01/01. doi: 10.1093/ndt/6.1.1. PubMed PMID: 2057109.
 28. Smith GC, Trauer T, Kerr PG, Chadban SJ. Prospective quality-of-life monitoring of simultaneous pancreas and kidney transplant recipients using the 36-item short form health survey. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):698-707. Epub 2010/02/24. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.12.025. PubMed PMID: 20176426.
 29. Horstrup JH, Fritsche L, Neuhaus P, Frei U, Kahl A. Comparable kidney graft survival of type 1 diabetics treated with simultaneous pancreas-kidney transplantation and nondiabetic patients

- treated with cadaveric renal transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(2):1285-6. Epub 2005/04/26. doi: 10.1016/j.transproceed.2004.12.239. PubMed PMID: 15848697.
30. Ziaja J, Bozek-Pajak D, Kowalik A, Krol R, Cierpka L. Impact of pancreas transplantation on the quality of life of diabetic renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3156-8. Epub 2009/10/28. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.07.101. PubMed PMID: 19857701.
 31. Sung RS, Zhang M, Schaubel DE, Shu X, Magee JC. A Reassessment of the Survival Advantage of Simultaneous Kidney-Pancreas Versus Kidney-Along Transplantation. *Transplantation.* 2015;99(9):1900-6. Epub 2015/03/11. doi: 10.1097/TP.0000000000000663. PubMed PMID: 25757212; PubMed Central PMCID: PMC4548542.
 32. Huang E, Wiseman A, Okumura S, Kuo HT, Bunnapradist S. Outcomes of preemptive kidney with or without subsequent pancreas transplant compared with preemptive simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Transplantation.* 2011;92(10):1115-22. Epub 2011/10/01. doi: 10.1097/TP.0b013e31823328a6. PubMed PMID: 21959215.
 33. Wiseman AC, Huang E, Kamgar M, Bunnapradist S. The impact of pre-transplant dialysis on simultaneous pancreas-kidney versus living donor kidney transplant outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(4):1047-58. Epub 2013/01/29. doi: 10.1093/ndt/gfs582. PubMed PMID: 23355627.
 34. Sureshkumar KK, Mubin T, Mikhael N, Kashif MA, Nghiem DD, Marcus RJ. Assessment of quality of life after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1300-6. Epub 2002/06/05. doi: 10.1053/ajkd.2002.33408. PubMed PMID: 12046045.
 35. Lindahl JP, Hartmann A, Aakhus S, et al. Long-term cardiovascular outcomes in type 1 diabetic patients after simultaneous pancreas and kidney transplantation compared with living donor kidney transplantation. *Diabetologia.* 2016;59(4):844-52. Epub 2015/12/30. doi: 10.1007/s00125-015-3853-8. PubMed PMID: 26713324.
 36. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int.* 2001;60(5):1964-71. Epub 2001/11/13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00008.x. PubMed PMID: 11703616.
 37. Orsenigo E, Socci C, Fiorina P, et al. Cardiovascular benefits of simultaneous pancreas-kidney transplant versus kidney alone transplant in diabetic patients. *Transplant Proc.* 2005;37(8):3570-1. Epub 2005/11/22. doi: 10.1016/j.transproceed.2005.09.059. PubMed PMID: 16298664.
 38. Occhipinti M, Rondinini L, Mariotti R, et al. Amelioration of cardiac morphology and function in type 1 diabetic patients with sustained success of pancreas transplant alone. *Diabetes Care.* 2014;37(8):e171-2. Epub 2014/07/26. doi: 10.2337/dc14-0061. PubMed PMID: 25061145.
 39. Lindahl JP, Massey RJ, Hartmann A, et al. Cardiac Assessment of Patients With Type 1 Diabetes Median 10 Years After Successful Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation Compared With Living Donor Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2017;101(6):1261-7. Epub 2016/07/29. doi: 10.1097/TP.0000000000001274. PubMed PMID: 27467687.
 40. Kim J, Schulman-Marcus J, Watkins AC, et al. In-Hospital Cardiovascular Complications After Pancreas Transplantation in the United States from 2003 to 2012. *Am J Cardiol.* 2017;120(4):682-7. Epub 2017/07/08. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.05.038. PubMed PMID: 28683901.
 41. Knapper JT, Raval Z, Harinstein ME, et al. Assessment and management of coronary artery disease in kidney and pancreas transplant candidates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(2):51-8. Epub 2018/12/13. doi: 10.2459/JCM.0000000000000742. PubMed PMID: 30540647.
 42. Douzjian V, Rice JC, Gugliuzza KK, Fish JC, Carson RW. Renal allograft and patient outcome after transplantation: pancreas-kidney versus kidney-alone transplants in type 1 diabetic patients versus kidney-alone transplants in nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis.* 1996;27(1):106-16. Epub 1996/01/01. doi: 10.1016/s0272-6386(96)90037-2. PubMed PMID: 8546124.
 43. Young BY, Gill J, Huang E, et al. Living donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplant in type I diabetics: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Clin J Am Soc Nephrol.*

- 2009;4(4):845-52. Epub 2009/02/10. doi: 10.2215/CJN.02250508. PubMed PMID: 19201918; PubMed Central PMCID: PMCPMC2666422.
44. Rajkumar T, Mazid S, Vucak-Dzumhur M, Sykes TM, Elder GJ. Health-related quality of life following kidney and simultaneous pancreas kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2019;24(9):975-82. Epub 2018/11/06. doi: 10.1111/nep.13523. PubMed PMID: 30393905.
45. Bozek-Pajak D, Ziaja J, Kowalik A, et al. Past Cardiovascular Episodes Deteriorate Quality of Life of Patients With Type 1 Diabetes and End-stage Kidney Disease After Kidney or Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1667-72. Epub 2016/08/09. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.10.085. PubMed PMID: 27496468.
46. Davenport C, Hamid N, O'Sullivan EP, et al. The impact of pancreas and kidney transplant on cardiovascular risk factors (analyzed by mode of immunosuppression and exocrine drainage). *Clin Transplant*. 2009;23(5):616-20. Epub 2009/09/08. doi: 10.1111/j.1399-0012.2009.01066.x. PubMed PMID: 19732096.
47. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1706-11. Epub 2004/06/29. doi: 10.2337/diacare.27.7.1706. PubMed PMID: 15220250.
48. Coppelli A, Giannarelli R, Mariotti R, et al. Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in type 1 diabetic patients. *Transplantation*. 2003;76(6):974-6. Epub 2003/09/26. doi: 10.1097/01.TP.0000084202.18999.1D. PubMed PMID: 14508364.
49. Bunnapradist S, Cho YW, Cecka JM, Wilkinson A, Danovitch GM. Kidney allograft and patient survival in type I diabetic recipients of cadaveric kidney alone versus simultaneous pancreas kidney transplants: a multivariate analysis of the UNOS database. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(1):208-13. Epub 2002/12/31. doi: 10.1097/01.asn.0000037678.54984.41. PubMed PMID: 12506153.
50. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R. Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int*. 2005;18(9):1054-60. Epub 2005/08/17. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00182.x. PubMed PMID: 16101726.
51. Solders G, Wilczek H, Gunnarsson R, Tyden G, Persson A, Groth CG. Effects of combined pancreatic and renal transplantation on diabetic neuropathy: a two-year follow-up study. *Lancet*. 1987;2(8570):1232-5. Epub 1987/11/28. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91851-4. PubMed PMID: 2890854.
52. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DE, Najarian JS. Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 1990;322(15):1031-7. Epub 1990/04/12. doi: 10.1056/NEJM199004123221503. PubMed PMID: 2320063.
53. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el Gebely S, Gaber AO. Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation*. 1994;57(6):816-22. Epub 1994/03/27. doi: 10.1097/00007890-199403270-00008. PubMed PMID: 8154027.
54. Nusser J, Scheuer R, Abendroth D, Illner WD, Land W, Landgraf R. Effect of pancreatic and/or renal transplantation on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S118-20. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587635. PubMed PMID: 1936674.
55. Azmi S, Jeziorska M, Ferdousi M, et al. Early nerve fibre regeneration in individuals with type 1 diabetes after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Diabetologia*. 2019;62(8):1478-87. Epub 2019/06/09. doi: 10.1007/s00125-019-4897-y. PubMed PMID: 31175373; PubMed Central PMCID: PMC6647173.
56. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR. Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1997;42(5):727-36. Epub 1997/12/10. doi: 10.1002/ana.410420509. PubMed PMID: 9392572.
57. Solders G, Tyden G, Persson A, Groth CG. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes*. 1992;41(8):946-51. Epub 1992/08/01. doi: 10.2337/diab.41.8.946. PubMed PMID: 1628768.

58. Van der Vliet JA, Navarro X, Kennedy WR, Goetz FC, Najarian JS, Sutherland DE. The effect of pancreas transplantation on diabetic polyneuropathy. *Transplantation*. 1988;45(2):368-70. Epub 1988/02/01. doi: 10.1097/00007890-198802000-00024. PubMed PMID: 3125636.
59. Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP. Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(2):249-57. Epub 1997/02/01. doi: 10.2337/diab.46.2.249. PubMed PMID: 9000702.
60. Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, et al. Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes*. 1993;42(10):1482-6. Epub 1993/10/01. doi: 10.2337/diab.42.10.1482. PubMed PMID: 8375588.
61. Comi G, Galardi G, Amadio S, et al. Neurophysiological study of the effect of combined kidney and pancreas transplantation on diabetic neuropathy: a 2-year follow-up evaluation. *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S103-7. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587632. PubMed PMID: 1936670.
62. Muller-Felber W, Landgraf R, Wagner S, et al. Follow-up study of sensory-motor polyneuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects after simultaneous pancreas and kidney transplantation and after graft rejection. *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S113-7. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587634. PubMed PMID: 1936673.
63. Boucek P, Havrdova T, Voska L, et al. Epidermal innervation in type 1 diabetic patients: a 2.5-year prospective study after simultaneous pancreas/kidney transplantation. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1611-2. Epub 2008/04/30. doi: 10.2337/dc07-2409. PubMed PMID: 18443196; PubMed Central PMCID: PMC2494625.
64. Havrdova T, Boucek P, Saudek F, et al. Severe Epidermal Nerve Fiber Loss in Diabetic Neuropathy Is Not Reversed by Long-Term Normoglycemia After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2016;16(7):2196-201. Epub 2016/01/12. doi: 10.1111/ajt.13715. PubMed PMID: 26751140.
65. Saudek F, Cahova M, Havrdova T, et al. Preserved Expression of Skin Neurotrophic Factors in Advanced Diabetic Neuropathy Does Not Lead to Neural Regeneration despite Pancreas and Kidney Transplantation. *J Diabetes Res*. 2018;2018:2309108. Epub 2019/01/17. doi: 10.1155/2018/2309108. PubMed PMID: 30648113; PubMed Central PMCID: PMC6311823.
66. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am*. 2013;97(1):109-14. Epub 2013/01/08. doi: 10.1016/j.mcna.2012.10.009. PubMed PMID: 23290733; PubMed Central PMCID: PMC3646375.
67. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339(2):69-75. Epub 1998/07/09. doi: 10.1056/NEJM199807093390202. PubMed PMID: 9654536.
68. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, et al. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1366-70. Epub 2005/05/28. doi: 10.2337/diacare.28.6.1366. PubMed PMID: 15920053.
69. Smail N, Paraskevas S, Tan X, Metrakos P, Cantarovich M. Renal function in recipients of pancreas transplant alone. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(1):73-9. Epub 2011/12/22. doi: 10.1097/MOT.0b013e32834f0145. PubMed PMID: 22186098.
70. Knoll GA, Nichol G. Dialysis, kidney transplantation, or pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus and renal failure: a decision analysis of treatment options. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(2):500-15. Epub 2003/01/23. doi: 10.1097/01.asn.0000046061.62136.d4. PubMed PMID: 12538753.
71. Singh SK, Kim SJ, Smail N, Schiff J, Paraskevas S, Cantarovich M. Outcomes of Recipients With Pancreas Transplant Alone Who Develop End-Stage Renal Disease. *Am J Transplant*. 2016;16(2):535-40. Epub 2015/11/03. doi: 10.1111/ajt.13494. PubMed PMID: 26523479.
72. Perez R, Navarro MD, del Castillo D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant in Type I diabetic patients with end-stage renal disease.

- Transplant Proc. 2001;33(7-8):3494-5. Epub 2001/12/26. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02412-5. PubMed PMID: 11750493.
73. Navarro MD, Perez R, del Castillo D, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplant compared with kidney transplant in type I diabetic patients with end-stage renal disease. *Transplant Proc.* 2002;34(1):204-5. Epub 2002/04/18. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02727-0. PubMed PMID: 11959248.
74. Grochowicki T, Szmidi J, Galazka Z, et al. The comparison of treatment results of type 1 diabetes mellitus complicated by end-stage diabetic nephropathy in patients undergoing simultaneous pancreas and pre-emptive kidney transplantation (SPPkTx) and patients enrolled into the dialysis program--a cohort study. *Ann Transplant.* 2005;10(3):31-5. Epub 2006/04/19. PubMed PMID: 16617664.
75. Kamgar M, Huang E, Kamgar M, et al. Zero-mismatch deceased-donor kidney versus simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation.* 2012;94(8):822-9. Epub 2012/10/04. doi: 10.1097/TP.0b013e31826334a6. PubMed PMID: 23032866.
76. Ziaja J, Kolonko A, Kaminska D, et al. Long-Term Outcomes of Kidney and Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation in Recipients With Type 1 Diabetes Mellitus: Silesian Experience. *Transplant Proc.* 2016;48(5):1681-6. Epub 2016/08/09. doi: 10.1016/j.transproceed.2016.01.082. PubMed PMID: 27496471.
77. Ziaja J, Chudek J, Kolonko A, et al. Does simultaneously transplanted pancreas improve long-term outcome of kidney transplantation in type 1 diabetic recipients? *Transplant Proc.* 2011;43(8):3097-101. Epub 2011/10/15. doi: 10.1016/j.transproceed.2011.08.020. PubMed PMID: 21996235.
78. Cantarovich D, Perrone V. Pancreas transplant as treatment to arrest renal function decline in patients with type 1 diabetes and proteinuria. *Semin Nephrol.* 2012;32(5):432-6. Epub 2012/10/16. doi: 10.1016/j.semephrol.2012.07.005. PubMed PMID: 23062983.
79. Kim SJ, Smail N, Paraskevas S, Schiff J, Cantarovich M. Kidney function before pancreas transplant alone predicts subsequent risk of end-stage renal disease. *Transplantation.* 2014;97(6):675-80. Epub 2014/03/19. doi: 10.1097/01.TP.0000437556.87109.45. PubMed PMID: 24637866.
80. Genzini T, Marchini GS, Chang AJ, et al. Influence of pancreas transplantation alone on native renal function. *Transplant Proc.* 2006;38(6):1939-40. Epub 2006/08/16. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.06.083. PubMed PMID: 16908329.
81. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB, et al. Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: a retrospective study. *Transplantation.* 2008;86(12):1789-94. Epub 2008/12/24. doi: 10.1097/TP.0b013e3181913fbf. PubMed PMID: 19104423.
82. Chatzizacharias NA, Vaidya A, Sinha S, et al. Risk analysis for deterioration of renal function after pancreas alone transplant. *Clin Transplant.* 2012;26(3):387-92. Epub 2011/10/11. doi: 10.1111/j.1399-0012.2011.01534.x. PubMed PMID: 21980989.
83. Nikkel LE, Iyer SP, Mohan S, et al. Pancreas-kidney transplantation is associated with reduced fracture risk compared with kidney-alone transplantation in men with type 1 diabetes. *Kidney Int.* 2013;83(3):471-8. Epub 2013/01/04. doi: 10.1038/ki.2012.430. PubMed PMID: 23283136; PubMed Central PMCID: PMC3587361.
84. Shin S, Jung CH, Choi JY, et al. Long-term effects of pancreas transplant alone on nephropathy in type 1 diabetic patients with optimal renal function. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191421. Epub 2018/01/30. doi: 10.1371/journal.pone.0191421. PubMed PMID: 29377901; PubMed Central PMCID: PMC5788334.
85. Mazur MJ, Rea DJ, Griffin MD, et al. Decline in native renal function early after bladder-drained pancreas transplantation alone. *Transplantation.* 2004;77(6):844-9. Epub 2004/04/13. doi: 10.1097/01.tp.0000114607.62534.c9. PubMed PMID: 15077024.
86. Nordheim E, Birkeland KI, Asberg A, Hartmann A, Horneland R, Jenssen T. Preserved insulin secretion and kidney function in recipients with functional pancreas grafts 1 year after

- transplantation: a single-center prospective observational study. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(4):251-9. Epub 2018/10/10. doi: 10.1530/EJE-18-0360. PubMed PMID: 30299895.
87. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, et al. Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int*. 2005;18(5):619-22. Epub 2005/04/12. doi: 10.1111/j.1432-2277.2005.00108.x. PubMed PMID: 15819813.
88. Konigsrainer A, Miller K, Steurer W, et al. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S86-8. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587627. PubMed PMID: 1936704.
89. Virk SA, Donaghue KC, Wong TY, Craig ME. Interventions for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(5):1055-64 e4. Epub 2015/07/27. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.024. PubMed PMID: 26210869.
90. Venturini M, Losio C, Del Maschio A, et al. Kidney-pancreas transplantation does not improve retinal arterial flow velocities in type 1 diabetic uremic patients. *Transplantation*. 2010;89(2):261-3. Epub 2010/01/26. doi: 10.1097/TP.0b013e3181c09f7c. PubMed PMID: 20098292.
91. Kim YJ, Shin S, Han DJ, et al. Long-term Effects of Pancreas Transplantation on Diabetic Retinopathy and Incidence and Predictive Risk Factors for Early Worsening. *Transplantation*. 2018;102(1):e30-e8. Epub 2017/10/03. doi: 10.1097/TP.0000000000001958. PubMed PMID: 28968353.
92. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D. Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(7):736-40. Epub 2000/06/30. doi: 10.1136/bjo.84.7.736. PubMed PMID: 10873985; PubMed Central PMCID: PMC1723560.
93. Bandello F, Vigano C, Secchi A, et al. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S92-4. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587629. PubMed PMID: 1936706.
94. Wang Q, Klein R, Moss SE, et al. The Influence of Combined Kidney-pancreas Transplantation on the Progression of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1994;101(6):1071-6. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31216-4.
95. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(4):208-14. Epub 1988/01/28. doi: 10.1056/NEJM198801283180403. PubMed PMID: 3275895.
96. Scheider A, Meyer-Schwickerath E, Nusser J, Land W, Landgraf R. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S95-9. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587630. PubMed PMID: 1936707.
97. Bandello F, Vigano C, Secchi A, et al. Diabetic retinopathy after successful kidney-pancreas allotransplantation: a survey of 18 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;29(4):315-8. Epub 1991/01/01. doi: 10.1007/BF00170687. PubMed PMID: 1916316.
98. Zech JC, Trepsat D, Gain-Gueugnon M, Lefrancois N, Martin X, Dubernard JM. Ophthalmological follow-up of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia*. 1991;34 Suppl 1:S89-91. Epub 1991/08/01. doi: 10.1007/BF00587628. PubMed PMID: 1936705.
99. Petersen MR, Vine AK, Dafoe DC, et al. Progression of Diabetic Retinopathy after Pancreas Transplantation. *Ophthalmology*. 1990;97(4):496-502. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32556-3.
100. Ulbig M, Kampik A, Thurau S, Landgraf R, Land W. Long-term follow-up of diabetic retinopathy for up to 71 months after combined renal and pancreatic transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991;29(3):242-5. Epub 1991/01/01. doi: 10.1007/BF00167876. PubMed PMID: 1869059.
101. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, et al. Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 1999;13(4):356-62. Epub 1999/09/15. doi: 10.1034/j.1399-0012.1999.130413.x. PubMed PMID: 10485379.

102. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006;49(12):2977-82. Epub 2006/10/06. doi: 10.1007/s00125-006-0463-5. PubMed PMID: 17021920.
103. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant*. 2000;9(6):903-8. Epub 2001/02/24. doi: 10.1177/096368970000900617. PubMed PMID: 11202576.
104. Tsai FY, Lau LI, Li AF, et al. Acute macular edema and peripapillary soft exudate after pancreas transplantation with accelerated progression of diabetic retinopathy. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(5):319-25. Epub 2017/03/24. doi: 10.1016/j.jcma.2017.01.004. PubMed PMID: 28330678.
105. Friberg TR, Tzakis AG, Carroll PB, Starzl TE. Visual improvement after long-term success of pancreatic transplantation. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):564-5. Epub 1990/11/15. doi: 10.1016/s0002-9394(14)77882-1. PubMed PMID: 2240142; PubMed Central PMCID: PMC2988427.