

Ana Catarina Ribeiro Gomes

Análise das indicações e critérios para o transplante pancreático nos doentes diabéticos tipo 2

Dissertação de Candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador - Maria de La Salette Soares Martins da Silva. Doutoramento em Ciências Médicas pela Universidade do Porto, Assistente de Medicina I do MIM do ICBAS/HGSA-CHP, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia do HGSA-CHP.

Afiliação - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto. Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal.

Agradecimentos

À Dra. La Salette Martins, pela orientação desta tese, de uma forma clara e assertiva ajudando a focar o essencial e pelas respostas céleres a todas as minhas dúvidas.

À minha família, porque me encorajou e apoiou nos momentos mais difíceis.

A todos os colegas e amigos que souberam tornar estes 6 anos, nos mais importantes da minha vida.

Resumo

A Diabetes Mellitus é, em Portugal e no mundo em geral, uma das doenças crónicas mais comuns. O transplante pancreático ainda é o único método existente para restaurar o controlo normoglicémico a longo prazo, e tem demonstrado resultados promissores para diabéticos tipo 1. Atualmente a prevalência da diabetes mellitus tipo 2 está a aumentar rapidamente em todo o mundo, o que impulsiona a investigação em torno desta patologia, principalmente na área da terapêutica. Perante os resultados do transplante pancreático nos doentes com diabetes mellitus tipo 1, nomeadamente do transplante simultâneo rim-pâncreas, formulou-se a seguinte questão: será possível aplicar este tipo de terapia a doentes com diabetes mellitus tipo 2 com doença renal terminal?

Segundo a evidência atual, o desafio no futuro do transplante pancreático para os pacientes com diabetes tipo 2 será encontrar um equilíbrio entre o benefício (euglicemia) e os riscos associados à imunossupressão, infeções, e outras complicações incluindo necrose gorda, ganho ponderal, e ausência de eficácia do enxerto devido à obesidade e à resistência à insulina. A resistência periférica à ação da insulina, como mecanismo major da diabetes tipo 2, é uma das razões principais da dúvida sobre o benefício de um pâncreas adicional transplantado. São poucos os dados relativos ao transplante pancreático na diabetes mellitus tipo 2, e apesar da falta de estudos multicêntricos, controlados e comparativos, a evidência clínica sugere que este tipo de pacientes cuidadosamente selecionados podem beneficiar do transplante pancreático. Atualmente, além da falta de critérios de distinção entre os dois grupos de diabetes, não existe um critério uniforme para decidir de entre os diabéticos tipo 2 quais poderão ou não realizar o transplante pancreático. Os critérios ainda em actualização a nível internacional, poderão ajudar-nos a decidir pela melhor opção, visando a otimização do grau de saúde e da qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: Transplante pancreático, transplante renal, diabetes mellitus tipo 2, critérios seleção, nefropatia diabética, doença renal crónica

Abstract

Diabetes Mellitus is one of the most common diseases in Portugal and worldwide. The pancreas transplantation is still the only existing method to restore long term normalglycemic control, and has shown promising results for type 1 diabetes. Currently, the prevalence of type 2 diabetes mellitus is increasing rapidly throughout the world, driving the research around this pathology, especially in the area of therapeutics. According to the results of pancreas transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus, in particular of simultaneous pancreas-kidney transplantation, it was formulated the following question: will be possible to apply this type of therapy for patients with type 2 diabetes mellitus with end-stage renal disease?

According to current evidence, the challenge for the future of pancreas transplantation for patients with type 2 diabetes mellitus will be to find a balance between the benefit (euglycemia) and the risks associated with immunosuppression, infection, and other complications, including fat necrosis, weight gain, and lack of effectiveness of the graft due to obesity and insulin resistance. The peripheral resistance to insulin action, as major mechanism of type 2 diabetes, is one of the main reasons of doubt about the benefit of an additional pancreas transplant. There are few data relating to pancreas transplantation in type 2 diabetes mellitus, and despite the lack of multicenter, controlled and comparative studies, clinical evidence suggests that some carefully selected patients with type 2 diabetes, may benefit from pancreas transplantation. Currently, in addition to the lack of criteria to distinguish between the two groups of diabetes, there is not a uniform criterion for deciding which type 2 diabetes patients may or may not perform the pancreas transplantation. The criteria that are still being updated at international level, may help us to decide on the best option, aiming at optimizing the degree of health and quality of life of the patient.

Key-words: Pancreatic transplantation, renal transplantation, type 2 diabetes mellitus, selection criteria, diabetic nephropathy, end-stage renal disease

Conteúdo

Agradecimentos.....	3
Resumo	4
Abstract	4
Lista de Abreviaturas	7
Objetivos.....	8
Material e métodos	8
A Diabetes Mellitus	8
Diferenciação dos dois tipos de diabetes mellitus	9
O transplante pancreático na diabetes mellitus.....	10
O transplante pancreático no paciente com diabetes mellitus tipo 2.....	13
O doente com diabetes mellitus tipo 2 com doença renal terminal.....	13
Epidemiologia do transplante pancreático no doente diabético.....	15
Evidência do transplante pancreático no paciente com diabetes mellitus tipo 2.....	17
Estudos Database	17
Estudos Single-Center	18
Congressos e publicações	21
Critérios de seleção propostos para transplante pancreático em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.....	22
Conclusão.....	23
Referencias Bibliográficas	24

Lista de Abreviaturas

DM- Diabetes Mellitus

DMT1- Diabetes Mellitus Tipo 1

DMT2- Diabetes Mellitus Tipo 2

ADA- American Diabetes Association – Associação de Diabetes Americana

TP- Transplante pancreático

DRT- Doença renal terminal

TR- Transplante renal

PTA- Pancreas transplant alone - Transplante pancreático isolado

PAK- Pancreas after kidney - Transplante pancreático sequencial ao transplante renal

SPKT- Simultaneous pancreas-kidney transplant - Transplante simultâneo rim-pâncreas

LDKT- Living donor kidney transplant - Transplante renal de dador vivo

DDKT- Deceased donor kidney transplant - Transplante renal de cadáver

OPTN- Organ Procurement and Transplantation Network - Rede de Aquisição e Transplante de Órgãos

IPTR- International Pancreas Transplant Registry – Registro Internacional do Transplante Pancreático

UNOS- United Network for Organ Sharing - Rede Unida para a Partilha de Órgãos

SRTR- Scientific Registry of Transplant Recipients – Registro Científico de Recetores de Transplante

Objetivos

Com este trabalho de revisão proponho-me a rever os critérios atualmente propostos para a seleção dos doentes com DMT2 que possam ser submetidos ao transplante pancreático (TP).

Material e métodos

Para a realização deste artigo de revisão bibliográfica foi efetuada uma pesquisa de artigos no site de publicação científica da base MEDLINE – Pubmed. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada através da função MeSh, na qual foi introduzida uma pesquisa de artigos em que o assunto major fosse “Transplante pancreático” e “Diabetes Mellitus tipo 2”.

Os artigos foram selecionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Apenas foram selecionados artigos publicados em inglês e nos últimos 15 anos (2000-2015). A pesquisa inclui também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados.

A Diabetes Mellitus

A Diabetes Mellitus é uma doença crónica que alcançou proporções pandémicas e exerce um elevado peso socioeconómico na sociedade. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), mais de 220 milhões de pessoas em todo o mundo possuem diabetes.

É uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação da insulina, ou ambos. A hiperglicemia crónica da diabetes está associada a lesões a longo prazo, e à disfunção e falência de diversos órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, coração, e vasos sanguíneos. Vários processos patogénicos estão envolvidos no desenvolvimento desta doença, desde a destruição autoimune das células-Beta pancreáticas com conseqüente déficit de produção de insulina, a anormalidades metabólicas que resultam numa resistência à ação da insulina. A ação deficitária da insulina nos tecidos-alvo está na base das anormalidades no metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas na diabetes. A secreção inadequada de insulina e a resposta diminuída dos tecidos à mesma frequentemente coexistem no mesmo paciente (como na diabetes mellitus tipo 2), e é importante saber qual anormalidade é a causa primária de hiperglicemia.(1)

A diabetes tem essencialmente 2 processos etiopatogénicos distintos. Na diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), a causa é um déficit absoluto de secreção de insulina, por

destruição autoimune das células-Beta. Os indivíduos com risco elevado de desenvolver este tipo de diabetes podem normalmente ser identificados pela evidência serológica do processo patológico autoimune e por marcadores genéticos. Esta forma de diabetes, corresponde apenas a 5-10% dos casos de diabetes, é usualmente diagnosticada em crianças ou jovens, e não há produção absoluta de insulina, sendo doentes imediatamente insulino-dependentes. Na diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), correspondente a 90% a 95% dos casos, a sua etiologia resulta da resistência periférica à ação da insulina e posteriormente da secreção inadequada da mesma. Nesta, o grau de hiperglicemia é suficiente para causar alterações patológicas e funcionais nos vários tecidos, mas podem não ser evidentes sintomas clínicos, podendo decorrer um longo período antes da diabetes ser detetada. Os doentes com DMT2 são usualmente adultos e obesos. Este fenótipo está associado à síndrome metabólica e a uma elevada morbilidade cardiovascular.(1,2)

Nos EUA, a DM é a causa principal de doença renal terminal (DRT), correspondendo a 48,215 novos casos (44%) de insuficiência renal (IR) em 2006.(3) Os pacientes com DM ocupam mais de 40% da lista de espera para transplante renal (TR) nos EUA.(4) Em Portugal, em 2013, a prevalência de diabetes na população entre os 20-79 anos foi de 13%. A prevalência da diabetes nas pessoas obesas (IMC \geq 30) é cerca de 4 vezes superior à das pessoas com IMC normal. Em 2013, nas pessoas com IR crónica com TR, a prevalência de diabetes foi de 11,1%, comparativamente com os 7% em 2000.(5)

Diferenciação dos dois tipos de diabetes mellitus

A diferenciação dos diferentes tipos de diabetes mellitus pode ser difícil. Não existem testes clínicos ou laboratoriais que permitam distinguir com exatidão entre os dois grupos major da DM. Apesar de vários critérios diagnósticos terem sido propostos para discriminar entre a DMT1 e DMT2 (tabela 1), alguns doentes diabéticos não integram estritamente uma categoria. Os níveis séricos do péptido-C em jejum foram durante muito tempo considerados como fator discriminante entre as duas categorias da DM.(2,4) Segundo alguns autores, a medição dos níveis de péptido-C em jejum é um meio importante para prever a necessidade do tratamento de insulina na DMT2.(6) Tem vindo a ser sugerido que pacientes DMT2 com um péptido-C \geq 1,8 ng/ml não requerem tratamento com insulina(7), enquanto outros autores sugerem que níveis de péptido-C em jejum de 3ng/ml são contraindicação para TP.(8) No entanto, somente o uso dos níveis séricos de péptido-C para diferenciar entre os dois tipos de DM pode induzir em erro, porque estes níveis podem ser falsamente elevados nos pacientes com DRT, uma vez

que o rim é o principal local de catabolismo e excreção do péptido-C, sendo que a resultante dos seus níveis não definirá com exatidão a real massa de células-Beta pancreáticas funcionante.(8) Atualmente é controversa a utilidade do péptido-C para o diagnóstico da diabetes, uma vez que há evidencia que alguns DMT1 podem apresentar níveis detetáveis deste péptido(9), bem como, muitos DMT2 podem apresentar níveis séricos indetetáveis vários anos após o diagnóstico(10).

TABELA 1. Guidelines para diferenciação da DMT1 da DMT2 (American Diabetes Association, ADA)(2)	
Diabetes Mellitus tipo 1	
1.	Início da DM antes dos 25 anos e um dos seguintes:
a)	História de cetoacidose diabética
b)	Tratamento apenas com insulina ou iniciação da terapia com insulina até 1 ano depois do diagnóstico
c)	Peso ao diagnóstico ou peso máximo inferior a 105% do IMC ideal
Diabetes Mellitus tipo 2	
1.	Início da DM depois dos 40 anos (inclusive) sem história prévia de cetoacidose diabética e um dos seguintes:
a)	Peso ao diagnóstico ou peso máximo superior a 105% do IMC ideal
b)	Sem terapia com insulina nos 2 primeiros anos pós diagnóstico
2.	Início da DM entre os 30 e os 39 anos sem história de cetoacidose diabética e ambos pontos (1a) e (1b)

A distinção entre os dois tipos tornou-se cada vez menos clara com a **hipótese do acelerador** para a DM, a qual refere que o desenvolvimento da DM é atribuído a um espectro de combinações entre a resistência à insulina (secundária a fatores ambiente-comportamentais) e a suscetibilidade genética. O tempo mais rápido de instalação da doença na DMT1 pode refletir o genótipo mais suscetível e a apresentação mais precoce.(11) A experiência geral no âmbito da DM, bem como a hipótese do acelerador, sugerem que o conhecimento atual dos mecanismos responsáveis pela DM são insuficientes e é necessário maior investigação. Especulativamente, a DM pode não só ser derivada de uma produção insuficiente de insulina e/ou resistência periférica à insulina, mas de outros fatores que certamente envolvem o pâncreas globalmente (i.e. ambos componentes endócrinos e exócrinos).(4)

O transplante pancreático na diabetes mellitus

Para a maioria dos doentes com DMT1, o controlo glicémico é otimizado com insulina exógena, através do uso de bólus de insulina ou, em algumas pessoas, infusão contínua de insulina subcutânea através de uma bomba. No entanto, muitas pessoas

com diabetes não alcançam os níveis glicêmicos ótimos, apresentando hipoglicemias incapacitantes e ameaçadoras, além de que as complicações comuns da diabetes se mantêm.(12–14) Apesar da terapia com insulina exógena se ter mostrado efetiva em prevenir a descompensação metabólica aguda e ser *life-saving* na DMT1, menos de 40% dos doentes diabéticos alcançam os alvos terapêuticos recomendados.(4)

O transplante pancreático (TP) restaura a euglicemia e fornece independência insulinêmica a longo prazo nos doentes com DMT1. Este tratamento aumenta a sobrevivência do paciente, enquanto estabiliza e melhora a retinopatia diabética e a neuropatia, e quando em combinação com a transplantação renal (TR), permite uma substituição da função renal para os doentes com DRT. Assim, como se tem verificado uma terapia de sucesso, o TP tem sido extensivamente estudado nos pacientes com DMT1.(15)

O TP tem como indicação: pacientes selecionados com DMT1 que são candidatos para TR; pacientes que já tinham recebido previamente um enxerto renal; e para pacientes com DMT1 que tem função renal de base preservada mas sofrem de diabetes lábil com hipoglicemias severas.(16)

O TP e a transplantação de ilhéus pancreáticos são atualmente as únicas terapias conhecidas que estabelecem com segurança um estado euglicêmico estável a longo prazo.(4) O TP completo é um procedimento cirúrgico major, mas de melhores resultados a longo prazo. A transplantação de ilhéus através da infusão dos ilhéus na veia porta condiciona uma menor durabilidade, dado que estes ilhéus não tem vascularização própria e o estoma pancreático que os envolve expõe-nos a um maior ataque imune (rejeição). Após a falência poderá repetir-se o transplante de ilhéus, mas volta a consumir-se um ou mais pâncreas para os extrair. Como ambas intervenções requerem imunossupressão vitalícia, a decisão para qual dos dois escolher é complexa e deve ser alcançada depois de uma discussão detalhada com o paciente, tendo em conta todas as comorbilidades e os resultados da avaliação pré-cirúrgica.(12) Apesar dos recentes avanços na transplantação de ilhéus, com resultados promissores a curto e a médio prazo, este procedimento continua a ser considerado terapia experimental. O TP continua a ser *goldstandard* no tratamento dos pacientes com DMT1, desde o seu desenvolvimento em 1966.(17)

Após um TP com sucesso, a secreção endógena de insulina em resposta ao normal feedback é restaurada e os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) normalizam sem necessidade de terapia exógena com insulina.(4)

Nos doentes com DRT e DM, o TP pode ser feito nas seguintes modalidades: isolado (PTA), sequencial à transplantação renal (PAK) ou transplante simultâneo rim-pâncreas (SPKT). São todas opções terapêuticas válidas mas ainda subutilizadas no paciente com DMT1.(16) O PTA tem resultados inferiores e realiza-se nos DMT1 com diabetes lábil e sem atingimento renal significativo.

Os resultados do SPKT têm mostrado melhorias consistentes ao longo da última década(18,19) devido a melhores estratégias de imunossupressão(20,21), avanços na técnica cirúrgica, e melhor cuidado e abordagem no intra e pós-operatório(22). Atualmente, este procedimento é considerado a melhor opção de transplante para os doentes com DMT1 e DRT. No entanto, deve ser enfatizado o facto de o SPKT ser cirurgicamente mais desafiador comparativamente ao TR e estar associado a maiores taxas de complicações. Além disso não é um procedimento realizado em muitos centros de transplante e o paciente poderá ter de ser referenciado a um centro experiente.(10)

Reddy et al(23) demonstrou que apesar de alguns pacientes submetidos a SPKT terem, nos primeiros 18 meses pós transplante, maior risco de mortalidade comparativamente aqueles do TR, este risco a longo prazo tenderia a ser menor, devido aos efeitos do bom controlo metabólico. O benefício a longo prazo do SPKT sob o TR de dador vivo (LDKT) foi também demonstrado por Morath et al(24), que mostraram que o benefício na sobrevivência precoce do LDKT era ultrapassado pelo SPKT depois de 10 anos. Embora a estabilização da função renal contribua significativamente para a melhor esperança de vida depois do SPKT, estudos que compararam doentes submetidos a SPKT (com enxertos funcionantes ou com falência de rim ou pâncreas) com doentes de TR de dador vivo ou de cadáver (LDKT ou DDKT), mostraram que o enxerto pancreático confere benefício adicional além daquele conferido pelo TR isolado.(25–27)

Dados de uma análise de 2008 da Rede de Aquisição e Transplante de Órgãos (OPTN), mostraram melhores resultados do SPKT na sobrevivência de enxerto pancreático aos 1º e 5º anos pós transplante em relação ao PTA e PAK. Este facto é principalmente devido à menor rejeição do enxerto, uma vez que no SPKT, a função ou rejeição do enxerto renal (níveis séricos de creatinina) pode ser usada para inferir alterações que possam estar a ocorrer a nível pancreático(28). Porém a rejeição discordante entre os dois órgãos, já foi evidenciada em estudos prévios(29). Deste modo, o enxerto renal ajuda a monitorizar o enxerto pancreático, mas a inexistência de rejeição no rim não exclui em todos os casos a existência de rejeição pancreática, só a biópsia do pâncreas poderá elucidar. Ainda assim quando é somente realizado o TP, a monitorização da função pancreática é, por conseguinte, ainda mais difícil.

O transplante pancreático no paciente com diabetes mellitus tipo 2

Os pacientes com DMT2 tem muitas opções disponíveis para tentar controlar a sua doença incluindo dieta, alterações do estilo de vida, cirurgia bariátrica, e intervenção farmacológica, tornando ainda mais desafiante decidir quem poderá beneficiar de um TP.(30) De facto, se assumirmos que a DMT2, é devida à incapacidade do organismo processar apropriadamente a insulina endógena, mais do que devida ao compromisso de secreção das células-Beta, então, os pacientes com DMT2 serão dificilmente candidatos a TP. Teoricamente, os indivíduos na DMT2 não precisam de mais insulina, mas sim, de uma melhor resposta dos tecidos periféricos à mesma.(4) As opções terapêuticas primeiramente descritas funcionarão apenas enquanto o doente DMT2 secretar quantidades suficientes de insulina, ou seja, enquanto este ainda possuir uma reserva adequada de células-Beta funcionantes. Se o doente com DMT2, manifestar picos glicémicos dramáticos, apesar dos cuidados e cumprimento com o uso de insulina exógena e já apresentar nefropatia diabética, a substituição das células-Beta pancreáticas através do TP e da função renal através do TR pode ser benéfica.(31,32)

A preocupação inicial em relação ao TP no paciente DMT2 é a resistência à insulina que prevalece neste tipo de DM, e que pode resultar numa menor sobrevivência do enxerto pancreático por exaustão das células-Beta, devido às necessidades aumentadas de insulina nestes pacientes.(33,34) A falência do enxerto define-se quando há necessidade de insulina exógena, mas pode não representar necessariamente destruição total das células-Beta, uma vez que o pâncreas ainda pode ser parcialmente funcionante. A classificação das causas para esta falência ainda não é clara.(15,35) Além da reduzida sensibilidade à insulina, o uso de corticóides como parte do regime de imunossupressão e o ganho ponderal pós-operatório, constituem outros fatores que podem contribuir para a disfunção do enxerto. Recentemente, as complicações técnicas cirúrgicas têm sido a razão principal para a falência de enxerto nos primeiros 3 meses pós-cirurgia. A falência do enxerto entre os 3 e 12 meses é maioritariamente devida a rejeição aguda. A incidência de rejeição crónica aumenta com o aumento gradual do tempo depois da cirurgia.(12)

O doente com diabetes mellitus tipo 2 com doença renal terminal

Apesar da nefropatia diabética causada pela DMT1 ser estudada mais extensivamente, a maioria (90-95%) dos doentes diabéticos com DRT sofrem de DMT2.(36)

Os pacientes diabéticos com DRT em diálise apresentam excessiva mortalidade e morbidade, principalmente devido às complicações cardiovasculares.(36) Existe forte evidência que o TR “preemptivo” (transplante prévio à diálise) apresenta uma vantagem clara da sobrevivência comparada com a diálise e todos os doentes com DMT2 e DRT devem ser referidos a uma avaliação prévia por um centro de transplante. O objetivo da avaliação do risco pré-transplante é determinar se o candidato com DMT2 é elegível para transplantação e discutir as possíveis opções de transplante, que poderão ser: (1) TR, sendo que o enxerto renal pode ser de um dador vivo (LDKT) ou de um cadáver (DDKT), com ou sem realização posterior de TP; e (2) SPKT, no qual o rim e o pâncreas são enxertos de um mesmo cadáver.(10)

Nestes doentes, deve ser enfatizada a necessidade de um estudo cardiovascular aprofundado previamente, uma vez que, a instalação gradual da DMT2 predispõe os pacientes a doença cardiovascular avançada devido ao tempo prolongado de hiperglicemia não controlada. Assim verifica-se nestes pacientes se reúnem as condições para tolerar um procedimento invasivo major (como o SPKT) e as suas complicações. No caso dos pacientes que recebem o PTA, é preciso ter atenção à função renal que pode ser adversamente afetada pela nefrotoxicidade de alguns imunossuppressores (como os inibidores da calcineurina).(37)

Nos pacientes com síndrome metabólica (obesidade, DMT2, dislipidemia, e hipertensão) existe um risco de complicações significativo (infecção da ferida, abscessos profundos, e deiscência da ferida) mesmo com o TR isolado, sendo este risco ainda maior com o TP adicional.(36,38)

Em relação à avaliação pré-transplante, é necessário ter em atenção as contraindicações gerais para qualquer transplante, tais como: neoplasia, infecção ativa, doença psiquiátrica, dependência de drogas e/ou álcool, obesidade mórbida e lesão de órgão não tratada ou terminal, com especial atenção às comorbidades cardiovasculares.(22)

Os doentes com DMT2 são consideravelmente mais velhos. A idade não deve ser considerada contra indicação absoluta para a transplantação, mas as taxas de complicações médico-cirúrgicas mais elevadas e taxas de sobrevivência de enxerto inferiores(22,36,39,40), devem ser tidas em conta nestes doentes.

Relativamente à obesidade (Índice de Massa Corporal (IMC) > 30-35 kg/m²), esta têm sido considerada uma contra indicação relativa para a transplantação no doente diabético, pois está associada a piores resultados para ambos, o TR e o SPKT, principalmente devido a complicações cirúrgicas.(36,37) Assim, muitos dos doentes

obesos com DMT2 não são qualificados para a transplantação. Contudo, a cirurgia bariátrica tem sido recentemente introduzida com sucesso, não como uma cura para a nefropatia diabética per se, mas como uma “ponte” para o transplante.(41–43) Independentemente do tipo de procedimento realizado, é possível muitas vezes verificar uma normalização do IMC, da HbA1c, e da glicemia, especialmente nos doentes que tinham um IMC superior a 35 kg/m².(44) Existem alguns relatos da realização da cirurgia bariátrica nos doentes com DRT avançada, mas as complicações foram substancialmente superiores às dos doentes sem DRT.(30,45,46)

Perante estes dados, salienta-se a importância de uma rigorosa avaliação pré-transplante nos pacientes com DMT2, a qual pode detetar previamente possíveis anormalidades tratáveis e que condicionam o prognóstico.

Ao considerar que o número de enxertos disponíveis é limitado, a decisão de usar estes órgãos no doente DMT2, que à partida tem meios farmacológicos para controlar a sua doença torna-se bastante difícil. Além disso, os pacientes DMT2 com DRT podem apresentar menor sobrevivência depois do TR, levantando questões éticas associadas as políticas de alocação face à escassez de enxertos, sendo a demanda em todo o mundo cada vez maior.(10)

Epidemiologia do transplante pancreático no doente diabético

Desde Dezembro de 1966 até Dezembro de 2010, foram relatados 37000 TP ao Registro Internacional de Transplantes pancreáticos (IPTR).(47) Nos EUA, o número de novos e prevalentes candidatos tem vindo a decrescer no período de 2002 a 2013. O número de TP realizados obteve o seu pico com 1484 TP em 2004, e tem vindo a decrescer na última década, correspondendo a 1018 em 2013. A proporção de candidatos ao TP com DMT2 aumentou de 7,3% em 2007 para 8,9% em 2013. Em 2013, dos candidatos ao TP em lista de espera, 14,1% eram para PTA, 16,2% para PAK e 69,7% para SPKT. (28) A fundação internacional EUROTRANSPLANT é responsável pela mediação e alocação dos procedimentos de doação de órgãos na Áustria, Bélgica, Croácia, Alemanha, Hungria, Luxemburgo, Países Baixos e Eslovénia. O número de candidatos para TP em lista de espera diminuiu de 426 em 2009 para 369 em 2013. Os TP registrados foram de 228 em 2013, representando um decréscimo de 17,7% em relação a 2012. O número de transplantes rim-pâncreas, entre 1991 e 2013, mostrou um pico em 2000 com 302 casos, tendo esse número decrescido nos últimos anos, verificando-se apenas 165 casos registados em 2013. Em Portugal, o SPKT contou com 21 casos em 2013, apresentando um aumento em relação a 2000 com apenas 3 casos.(5)

Em geral, os pacientes que desenvolvem DRT crônica, secundária à DMT1 e em alguns casos à DMT2, que são insulino-dependentes e não são obesos, podem ser considerados para SPKT ou PAK. Como já mencionado, o SPKT oferece os melhores resultados em termos de sobrevivência do doente, de sobrevivência do enxerto, e da qualidade de vida. Como tal, este procedimento em 2012 correspondeu a 84% de todos os TP em todo o mundo. No mesmo ano, o TP, tanto depois do TR como para pessoas com diabetes sem insuficiência renal, contou com uma percentagem muito menor de 9% e 7%, respetivamente.(48) As políticas de alocação que determinam se os pacientes devem ser submetidos a SPKT, ou a PAK, diferem consideravelmente entre os diversos centros.

Nos EUA, a Rede Unida para a Partilha de Órgãos (UNOS) propôs-se a desenvolver algumas medidas de alocação para o TP. Uma potencial política de alocação associada ao TP seria que os rins e os pâncreas dos doadores fossem indicados em primeiro lugar aos recetores de SPKT (alocação do rim seguiria a alocação do pâncreas). Deste modo, o tempo de espera para o SPKT poderia ser menor dado a elevada mortalidade na lista de espera para este procedimento comparativamente à verificada nos candidatos de TR não diabéticos.(28) No entanto, devido ao número elevado de pacientes com DMT2, existiria a possibilidade de sobrecarregar o sistema, e assim esgotar todos os rins jovens com estes pacientes (se estes alocados sempre com o pâncreas), colocando em desvantagem os doentes com insuficiência renal não diabéticos. Perante este problema, a UNOS de forma a limitar o número de pacientes com diabetes que recebiam TP, elaborou os seguintes critérios: a percentagem de diabéticos não pode ultrapassar 15% da lista nacional de transplante, é obrigatório o uso de insulina, péptido-C ≤ 2 ng/mL (essencialmente pacientes DMT1) ou péptido-C > 2 ng/mL mas com o IMC < 30 ng/mL (inclui pacientes DMT2).(33)

O IPTR começou a recolher dados sobre o tipo de diabetes na TP desde 1993. Tendo por base a pesquisa da IPTR de 2011, a percentagem geral de TP nos doentes DMT2 mostrou um aumento de 2% em 1995 a 7% em 2010. Em relação à mesma base de dados, os pacientes com DMT2 que foram submetidos a TR isolado ou SPKT eram mais velhos que os pacientes com DMT1. Como era de esperar, os pacientes com DMT2 tinham um IMC significativamente superior. Nesta pesquisa, não foram relatados resultados do TP para a DMT2 ou comparados resultados destes com pacientes com DMT1.(47) O estudo da IPTR de 2008 que comparou resultados entre 3858 pacientes com DMT1 e 292 com DMT2, no período de 2004 a 2008, verificou pela primeira vez, um ligeiro declínio na taxa de sobrevivência do enxerto pancreático depois de 1 ano em relação aos pacientes DMT2 (85% DMT1 vs 80% DMT2, $P = 0,057$). (49)

Evidência do transplante pancreático no paciente com diabetes mellitus tipo 2

São poucos os dados relativos ao TP e à transplantação de ilhéus no doente com DMT2. Tendo em conta os estudos publicados em artigos de revisão, estudos de centros individualizados, estudos *database* e publicações em vários congressos internacionais, é possível ter uma ideia do que tem vindo a ser praticado em relação ao paciente DMT2 e ao TP: quais os doentes que poderão beneficiar do TP, quais os critérios de seleção a ter em conta, e quais os resultados destes doentes comparativamente com o doente DMT1. De seguida, apresentam-se alguns dos resultados existentes na literatura. Além da escassez dos estudos *single-center*, é de referir que a maioria apresenta um *follow-up* curto. Até à data, em Portugal não existem evidências da aplicação do TP nos doentes DMT2.

Estudos *Database*

Em 2002, Friedman et al(50), fizeram um estudo sobre a abordagem do TP nos pacientes com DMT2 e DRT. Dos recetores de transplantes em 1999, 1,8% (16/872) tinha DMT2, e de entre estes 14/16 (87,5%) foram selecionados intencionalmente. Documentaram que a maioria dos centros tinha políticas de seleção dos pacientes para SPKT, que promoviam uma abordagem conservadora que excluía a maioria dos pacientes DMT2 devido à sua idade ou obesidade. Os autores especularam que poderia ser este o motivo que contribuía para os escassos resultados reportados da realização do SPKT na DMT2. Contudo, apuraram que na maioria dos centros, os pacientes com DMT2 cuidadosamente selecionados, apresentavam uma condição clínica e resultados após o SPKT virtualmente indistinguíveis dos resultados após o SPKT na DMT1.

Em 2011, Sampaio et al(31), estudaram os resultados do SPKT durante 2000 a 2007 usando a base de dados da UNOS. Dos 6756 SPKT realizados, 582 eram pacientes DMT2 (8.6%). Os pacientes DMT2 apresentaram em relação aos pacientes DMT1, taxas superiores de função tardia do enxerto renal e de disfunção renal primária, e taxas inferiores de sobrevivência após 5 anos (73.5% vs 77.8%, $P = 0.007$) e de sobrevivência do enxerto renal (82.9% vs 85.3%, $P = 0.04$). No entanto, o grupo da DMT2 incluía mais indivíduos Afro-Americanos e Hispânicos, os pacientes eram mais velhos à data de instalação da diabetes e do transplante, eram usualmente obesos e tinham um tempo de diálise pré-transplante superior. Todos estes parâmetros mostraram influenciar negativamente os resultados no pós-transplante, mas quando os dados foram analisados após ajuste a algumas variáveis confundidoras (caraterísticas do recetor, dador e

imunitárias), o “tipo” de DM não foi documentado como fator de risco. Este estudo apresenta uma limitação significativa em relação à distinção entre o tipo de DM, uma vez que se baseia maioritariamente na história clínica e não em critérios específicos. Como comentário a este artigo, Kaufman et al(51), reportaram que apesar de resultados relativamente semelhantes na sobrevida nos dois tipos de DM após TP, estes eram associados a doentes com DMT2 altamente seleccionados.

Em 2012, Wiseman et al(32), analisaram entre 2000 e 2008, dados de 424 SPKT em pacientes DMT2 a partir da base de dados do Registro Científico de Recetores de Transplante (SRTR), e comparam os resultados com pacientes DMT2 que foram submetidos ao LDKT ou ao DDKT. Os pacientes foram seleccionados com base em um dos novos critérios da UNOS: IMC < 30 kg/m². Foram ainda excluídos da análise, pacientes que não tivessem entre 18 a 59 anos, apesar de este último não ser critério de alocação da UNOS. Assim, foram identificados 6416 pacientes, nos quais realizados 4005 DDKT, 1987 LDKT e 424 SPKT. Apesar de não existir uma clara definição do tipo de DM, os critérios de seleção tinham provavelmente eliminado na maioria o “erro de classificação”. Os resultados do SPKT foram excelentes passados 5 anos do transplante, com a sobrevivência do paciente sendo superior à do DDKT. Esta diferença não foi devida apenas à transplantação adicional do pâncreas, mas a outros fatores, tais como: a idade jovem do dador renal, a idade mais jovem do recetor, e ao menor tempo de espera para a transplantação. A mesma análise demonstrou uma vantagem na sobrevivência a 5 anos em favor do LDKT sobre o SPKT. Os autores reconhecem que a possível vantagem da euglicemia nos SPKT em doentes DMT2, em relação à sobrevivência do paciente e do enxerto renal, poderá tornar-se clara só depois de um longo período de seguimento, e que num subgrupo particular de pacientes com DMT2, o SPKT pode ser adequado. Adicionalmente, a melhoria da qualidade de vida associada a inexistência de injeções de insulina e de hipoglicemias, pode ser para os doentes DMT2 com DRT até mais importante que a sobrevivência. Esta análise concluiu que o LDKT devia ser em teoria considerado o tratamento de primeira linha para os doentes DMT2 com DRT, e o SPKT como segunda linha para um subgrupo especial destes pacientes devidamente seleccionados.

Estudos *Single-Center*

Um dos primeiros e maiores estudos em centros de transplante foi, reportado por uma série de publicações(52–55) do Hospital Central de Washington sobre os pacientes DMT2 submetidos ao SPKT. Em 2005, Light et al(54), reportaram um *follow-up* de 10 anos de um estudo observacional, no qual investigaram os resultados de 135 doentes diabéticos insulino-dependentes com DRT submetidos ao SPKT (97 pacientes com DMT1

e 38 com DMT2). Definiram o tipo de DM tendo em conta os níveis do péptido-C. Os pacientes eram classificados como DMT2 quando os níveis fossem > 0.8 ng/ml, e foram comparados com doentes DMT1 com baixo péptido-C. Os níveis de péptido-C não eram essenciais na decisão de se realizar o transplante. O grupo DMT2 tinha um IMC maior, eram ligeiramente mais velhos aquando o início da DM, eram predominantemente Afro-Americanos, e tinham a duração semelhante da DM antes da DRT que os da DMT1. Os dados obtidos aos 5 e 10 anos pós-transplante não mostraram diferenças significativas entre os 2 grupos de DM. Em 2013(55), relataram os dados de 173 pacientes aos 20 anos pós-transplante. O grupo DMT2 incluía 58 pacientes submetidos ao SPKT entre 1989 a 2008, e foram incluídos segundo os critérios usados anteriormente. Em relação a esta última análise, os pacientes DMT2 quando comparados com pacientes DMT1, apresentaram melhor sobrevivência do enxerto pancreático mas menor sobrevivência no geral. É de realçar o facto dos pacientes DMT2 terem taxas menores de rejeição a longo prazo. Os autores concluíram que os níveis do péptido-C não devem ser usados como marcadores para decidir quais os potenciais candidatos ao SPKT e que os centros de transplante devem basear as suas decisões em critérios universalmente aceites, os quais permitem avaliar se o paciente diabético pode ou não tolerar o procedimento cirúrgico e aderir ao complexo seguimento pós transplante.

Em 2005, Nath et al(56), foi o único estudo que identificou claramente os candidatos ao TP com DMT2 usando as *guidelines* de diferenciação da ADA (tabela 1). Eles analisaram os resultados de 17 TP (7 SPKT, 6 PTA, e 4 PAK) realizados em pacientes DMT2, entre 1994 e 2002. Os níveis de péptido-C não foram considerados de todo na avaliação diagnóstica e 3 pacientes estavam exclusivamente com agentes hipoglicemiantes orais aquando o TP. Apesar de 1 paciente ter falecido durante o período perioperatório (com pneumonia de aspiração), os outros recetores do TP apresentaram excelentes percentagens de sobrevivência do enxerto (94%) 1 ano pós-transplante, tornando-se euglicémicos sem necessidade de terapia com insulina ou fármacos hipoglicemiantes. O *follow-up* a longo prazo (4,3 anos) mostrou uma taxa de sobrevivência de 71% e de sobrevivência do enxerto pancreático de 63%. A idade média dos pacientes aquando o diagnóstico era de 35,7 anos, com uma duração média da DM de 16,8 anos. A maioria dos pacientes tinha pelo menos uma complicação secundária da DM. A análise de subgrupos revelou a longo prazo, resultados semelhantes de controlo euglicémico e da taxa de sobrevivência de enxerto entre os doentes DMT2 (submetidos ao SPKT, PTA ou PAK) e alguns controlos históricos de DMT1.

Em 2008, Singh et al(57), estratificaram um cohorte de 74 SPKT, realizados entre 2002 a 2007, em 2 grupos de acordo com os níveis de péptido-C ($<$ ou ≥ 2 ng/ml), não

usando os termos DMT1 ou DMT2. Assim, registraram os resultados do SPKT a curto e a longo prazo em 67 pacientes diabéticos insulino-dependentes com “não produção de péptido-C” e em 7 pacientes com “produção de péptido-C”. O grupo com “produção de péptido-C” inclui pacientes mais velhos, com IMC maior, com início mais tardio e menor duração da DM, com maior tempo de diálise pré-transplante, e usualmente Afro-Americanos. Os critérios de seleção para SPKT naqueles pacientes com início tardio da DM incluem: insulino-dependência há pelo menos 5 anos, necessidades de insulina diárias menores a 1 unidade/kg, níveis do péptido-C em jejum menores que 1.0 ng/mL, idade inferior a 60 anos, IMC inferior a 32 kg/m², história de labilidade glicêmica com complicações, capacidade de cumprimento alimentar e médico, e ausência de comorbidades como tabagismo, amputações prévias major, ou achados cardíacos significativos, tais como anormalidades major da mobilidade da parede, baixa fração de ejeção (<40%), ou pressão diastólica final do ventrículo esquerdo elevada. A sobrevivência foi melhor no grupo com “não produção de péptido-C” aos 3 meses, 1 ano e no último *follow-up* (pós 40 meses), porém a sobrevivência de enxerto renal e pancreático não mostrou diferenças significativas entre os 2 grupos. Os autores realçaram que as possíveis diferenças significativas entre os 2 grupos previamente ao transplante, poderiam também ter influenciado os resultados verificados.

Em 2010, Chakkerla et al(58), conduziu um estudo observacional retrospectivo para comparar os outcomes do SPKT entre pacientes com DMT1 e DMT2, nos anos de 2003 a 2008. Os pacientes DMT2 foram identificados pela produção de péptido-C, anticorpo anti-GAD65 negativo (um marcador de diabetes autoimune tipo 1), ausência de cetoacidose, e história de agentes hipoglicemiantes orais ao início do diagnóstico da DM. Dos 80 receptores de SPKT, 10 (12,5%) incluíam esses critérios para DMT2. A seleção dos pacientes com DMT2 para o SPKT foi baseada em necessidades diárias de insulina menores que 1 unidade/kg e um IMC menor que 30 kg/m². Após 1 ano de *follow-up*, a análise entre os 2 grupos não mostrou diferenças significativas na sobrevivência do enxerto (renal ou pancreático) e do paciente, e na função renal. Os autores comentaram os *cut-offs* usados para o péptido-C no diagnóstico da DM (< ou ≥ 0,8 ng/ml), e salientaram que se verificou uma sobreposição dos níveis de péptido-C entre DMT1 (aproximadamente 15% tinham níveis detetáveis e 8% > 0,8 ng/ml), e por outro lado 30% dos pacientes DMT2 apresentaram baixos níveis de péptido-C (quando se utiliza *cut-offs* baseados em níveis < 2ng/mL), podendo ter sido classificados erroneamente como DMT1.

Em 2013, Margreiter et al(34), publicou um dos primeiros relatos da Europa com resultados promissores do TP nos pacientes DMT2. Analisaram na Áustria,

retrospectivamente 21 recetores de SPKT com DMT2 durante um período de 9 anos (entre 2000 e 2009) e compararam os seus resultados com 195 recetores de SPKT com DMT1 e com 32 recetores de DDKT com DMT2. Todos os recetores DMT2 para SPKT e a maioria (30/32) dos pacientes DMT2 para DDKT estava em terapia com insulina exógena e tinham estado sob agentes antidiabéticos durante pelo menos 6 meses. Apenas 2 pacientes deste último grupo estavam sob antidiabéticos orais aquando da transplantação. Os principais critérios utilizados para o diagnóstico da DMT2 foram os níveis do péptido-C em jejum e a ausência de autoanticorpos para a diabetes. Todos os pacientes apresentavam baixo risco cardiovascular e eram elegíveis para SPKT se o IMC fosse menor que 32 kg/m². Apesar da sobrevivência do enxerto pancreático ser menor nos pacientes com DMT2, esta não foi estatisticamente significativa ($P = 0,19$). Numa análise univariada, o grupo da DMT1 apresentou melhor sobrevivência do paciente e do enxerto renal comparativamente aos outros grupos de estudo. No entanto, as diferenças não eram mais estatisticamente significativas quando os dados foram ajustados a várias variáveis confundidoras (análise multivariada), tais como, idade do dador e do recetor, complicações secundárias da DM, IMC, tempo de espera pré-transplante, tempo de isquemia fria dos enxertos, função tardia do enxerto renal, e fatores de risco coronários.

Congressos e publicações

No encontro de 2009 da *Associação de Transplante Pâncreas e Ilhéus Internacional*, um grupo de Pisa relatou resultados comparáveis entre recetores de TP tanto com níveis de péptido-C pré-transplante baixos como altos. O grupo com péptido-C alto (> 1 ng/ml) incluía 15 SPKT e 5 PTA, e o grupo com péptido-C baixo (< 1 ng/ml) incluía 172 SPKT e 97 PTA. O IMC médio, a duração da DM, e as necessidades diárias de insulina eram semelhantes nos dois grupos, mas o grupo com péptido-C alto apresentava um início mais tardio da DM e eram mais velhos aquando do transplante.

No Congresso Americano de Transplante, em 2010, Margreiter et al, apresentaram os resultados de 14 recetores de TP com níveis detetáveis de péptido-C e 191 recetores de TP com níveis negativos de péptido-C. O primeiro grupo de recetores tinha idade superior, e apesar de que os resultados no geral foram bons nos dois grupos, os pacientes com níveis detetáveis de péptido-C apresentaram percentagens mais elevadas de infeção. Os investigadores recomendam regimes de imunossupressão menos intensivos nos pacientes mais velhos.

Critérios de seleção propostos para transplante pancreático em pacientes com diabetes mellitus tipo 2

Apesar da falta de estudos multicêntricos, controlados e comparativos, a evidência clínica sugere que os pacientes DMT2 cuidadosamente selecionados podem beneficiar do TP. Nestes pacientes com o “fenótipo” da DMT2, os resultados pós-transplante no geral são bons, com índices de sobrevivência do paciente e do enxerto renal que se aproximam daqueles registados nos pacientes com DMT1. No entanto, a sobrevivência do enxerto pancreático, definida por completa independência de insulina exógena, pode ser ligeiramente inferior comparativamente aos pacientes DMT1. As complicações são frequentemente relatadas como superiores.

A análise dos resultados de todos estes estudos centro individualizados e database não providencia uma mensagem clara sobre os prós e os contras do SPKT no doente DMT2 com DRT, sendo que, muitos clínicos ainda hoje continuam céticos relativamente ao verdadeiro papel deste procedimento cirúrgico complexo e potencialmente complicado e que não é imediatamente *life-saving*.(16,59) Também é de realçar a partir da literatura, que os doentes DMT2 submetidos ao SPKT que obtiveram bons resultados a longo prazo, apresentavam características muito particulares (jovens, não obesos, baixo risco cardiovascular, etc), que normalmente não se ajustam à maioria dos pacientes DMT2 com DRT. A experiência universal com o SPKT na DMT2, demonstrou que estes pacientes eram tipicamente mais velhos aquando do transplante e do início da DM, tinham um IMC superior, eram mais comumente Afro-Americanos, tinham níveis de péptido-C detetáveis, e apresentavam maior duração da DM previamente ao SPKT, em comparação com os DMT1.(16)

Teoricamente, os pacientes com DMT2 que são elegíveis para a lista de DDKT e de SPKT, podem ser transplantados mais rapidamente se listados para o SPKT devido aos critérios prioritários em relação a alocação do rim e do pâncreas. Não obstante, deve ser enfatizado que este facto teórico pode não ser aplicado na prática clínica real, uma vez que o SPKT é realizado somente em centros de transplante especializados, e o número destes transplantes decresceu nos últimos anos. (10,60)

A partir destes estudos, verifica-se no geral, que apesar de resultados próximos para o TP na DMT2 e na DMT1, existe uma falta de critérios de seleção rigorosos para distinguir os dois grupos de pacientes (diversos critérios clínicos e laboratoriais); e dentro dos pacientes com DMT2, falta um critério uniforme para decidir quais poderão ou não realizar o TP. O passo seguinte será encontrar um modo de identificar os pacientes que mais beneficiarão do TP e definir *guidelines* que ajudarão a decidir essa questão. De

acordo com a literatura, os critérios propostos para o TP na DMT2 vêm expressos na tabela 2.(4)

TABELA 2. Critérios de seleção para o TP na DMT2
Idade < 55 (a 60) anos
IMC < 30-32 kg/m ²
Níveis do peptído-C em jejum < 1,0 (a 2,0) ng/ml
Dose diária de insulina < 1U/kg
Insulinodependente pelo menos há 5 anos
Diabetes com complicações, incluindo labilidade glicêmica
Ausência de tabagismo, amputações major, e doença cardiovascular severa
História de cumprimento alimentar e médico

Conclusão

O SPKT é exequível nos DMT2, em doentes obedecendo a critérios de seleção rigorosos. Os critérios de seleção atuais excluem a maioria dos DMT2. A taxa de complicações (morbilidade pós-operatória) pode ser maior e a sobrevivência menor, quando comparado com os DMT1.

Os resultados e a experiência acumulada, largamente superiores nos DMT1, determinam que estes sejam os pacientes de eleição para este tipo de transplante. A escassez de órgãos para transplante obriga a uma distribuição racional deste recurso, atribuindo-o aos doentes que mais clara e comprovadamente beneficiam dele e obtêm os melhores resultados. Ainda assim, e apesar das séries publicadas conterem um número reduzido de casos, os dados mais atuais sustentam a hipótese de que o SPKT é realizável nos DMT2, com taxas de sucesso próximas dos DMT1.

Referencias Bibliográficas

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S81–90.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009 Jan;32 Suppl 1:S62–7.
3. Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continues to decline. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):73–7.
4. Orlando G, Stratta RJ, Light J. Pancreas transplantation for type 2 diabetes mellitus: *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Feb;16(1):110–5.
5. Ferrito CR de AC. Intervenções de enfermagem à pessoa com Diabetes Tipo 2 em cuidados de saúde primários: contributos para uma prática baseada em evidência. 2010 [cited 2015 Feb 7]; Available from: <http://repositorio.ucp.pt/handle/10400.14/7177>
6. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Frøland A. Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia*. 1989 May;32(5):305–11.
7. Manzanares JM, Conget I, González-Clemente JM, Vidal J, Rodríguez-Villar C, Rojas I, et al. [Insulin treatment in diabetes mellitus type II: the usefulness of the breakfast test]. *Med Clínica*. 1995 May 27;104(20):761–4.
8. Esmatjes E, Fernández C, Rueda S, Nicolau J, Chiganer G, Ricart MJ, et al. The utility of the C-peptide in the phenotyping of patients candidates for pancreas transplantation. *Clin Transplant*. 2007 Jun;21(3):358–62.
9. Wang L, Lovejoy NF, Faustman DL. Persistence of prolonged C-peptide production in type 1 diabetes as measured with an ultrasensitive C-peptide assay. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):465–70.
10. Fourtounas C. Name of journal: *World Journal of Transplantation* ESPS Manuscript NO: 7718 Columns: Review Transplant options for patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. 2014 Dec 8 [cited 2014 Dec 8]; Available from: <http://www.wjgnet.com/esps/DownloadFile.aspx?Type=M&MslId=7718&FilePath=UserFiles%5CManuscript%5C00010865%5C7718-Review.doc>
11. Wilkin TJ. The accelerator hypothesis: a review of the evidence for insulin resistance as the basis for type I as well as type II diabetes. *Int J Obes* 2005. 2009 Jul;33(7):716–26.
12. Mittal S, Gough SCL. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. *Diabet Med*. 2014 May;31(5):512–21.
13. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384–95.
14. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533.

15. Ciancio G, Burke GW. Type 2 Diabetes: Is Pancreas Transplantation an Option? *Curr Diab Rep* [Internet]. 2014 Nov [cited 2014 Dec 8];14(11). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11892-014-0542-9>
16. Sener A, Cooper M, Bartlett ST. Is There a Role for Pancreas Transplantation in Type 2 Diabetes Mellitus?: *Transplant J*. 2010 Jul;90(2):121–3.
17. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery*. 1967 Jun;61(6):827–37.
18. Burke GW, Ciancio G, Sollinger HW. Advances in pancreas transplantation. *Transplantation*. 2004 May 15;77(9 Suppl):S62–7.
19. Leichtman AB, Cohen D, Keith D, O'Connor K, Goldstein M, McBride V, et al. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1997-2006: the HRSA Breakthrough Collaboratives and the 58 DSA Challenge. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Apr;8(4 Pt 2):946–57.
20. Ciancio G, Burke GW, Miller J. Current treatment practice in immunosuppression. *Expert Opin Pharmacother*. 2000 Dec;1(7):1307–30.
21. Ciancio G, Mattiazzi A, Roth D, Kupin W, Miller J, Burke GW. The use of daclizumab as induction therapy in combination with tacrolimus and mycophenolate mofetil in recipients with previous transplants. *Clin Transplant*. 2003 Oct;17(5):428–32.
22. Abramowicz D, Cochat P, Claas FHJ, Heemann U, Pascual J, Dudley C, et al. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014 Jul 9;
23. Reddy KS, Stablein D, Taranto S, Stratta RJ, Johnston TD, Waid TH, 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 Off J Natl Kidney Found*. 2003 Feb;41(2):464–70.
24. Morath C, Zeier M, Döhler B, Schmidt J, Nawroth PP, Opelz G. Metabolic control improves long-term renal allograft and patient survival in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2008 Aug;19(8):1557–63.
25. Weiss AS, Smits G, Wiseman AC. Twelve-month pancreas graft function significantly influences survival following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 May;4(5):988–95.
26. Salvalaggio PR, Dzebisashvili N, Pinsky B, Schnitzler MA, Burroughs TE, Graff R, et al. Incremental value of the pancreas allograft to the survival of simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabetes Care*. 2009 Apr;32(4):600–2.
27. Ziaja J, Bozek-Pajak D, Kowalik A, Król R, Cierpka L. Impact of pancreas transplantation on the quality of life of diabetic renal transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009 Oct;41(8):3156–8.
28. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015 Jan;15 Suppl 2:1–20.

29. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenkle A. Pancreas allograft rejection: analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):75–84.
30. Scalea JR, Cooper M. Surgical strategies for type II diabetes. *Transplant Rev*. 2012 Jul;26(3):177–82.
31. Sampaio MS, Kuo H-T, Bunnapradist S. Outcomes of Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation in Type 2 Diabetic Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May 1;6(5):1198–206.
32. 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 Apr 1;7(4):656–64.
33. Cohen DJ, Ratner LE. Type 2 Diabetes: The Best Transplant Option Is Still Uncertain. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr 1;7(4):530–2.
34. Margreiter C, Resch T, Oberhuber R, Aigner F, Maier H, Sucher R, et al. Combined Pancreas-Kidney Transplantation for Patients With End-Stage Nephropathy Caused by Type-2 Diabetes Mellitus: *Transplant J*. 2013 Apr;95(8):1030–6.
35. Dean PG, Kudva YC, Larson TS, Kremers WK, Stegall MD. Posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2008 Jan;8(1):175–82.
36. Guerra G, Ilahe A, Ciancio G. Diabetes and Kidney Transplantation: Past, Present, and Future. *Curr Diab Rep*. 2012 Oct;12(5):597–603.
37. Smail N, Paraskevas S, Tan X, Metrakos P, Cantarovich M. Renal function in recipients of pancreas transplant alone. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Feb;17(1):73–9.
38. Meier-Kriesche H-U, Stegall MD. Should we be performing pancreas transplants? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004 Dec;4(12):1935–6.
39. Gaston RS, Basadonna G, Cosio FG, Davis CL, Kasiske BL, Larsen J, et al. Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2004 Sep;44(3):529–42.
40. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
41. Pham P-TT, Danovitch GM, Pham P-CT. Obesity and its impact on transplantation and alloimmunity. *Transplantation*. 2013 Nov 27;96(10):e71–2.
42. Porubsky M, Powelson JA, Selzer DJ, Mujtaba MA, Taber T, Carnes KL, et al. Pancreas transplantation after bariatric surgery. *Clin Transplant*. 2012 Feb;26(1):E1–6.
43. DePaula AL, Macedo ALV, Rassi N, Machado CA, Schraibman V, Silva LQ, et al. Laparoscopic treatment of type 2 diabetes mellitus for patients with a body mass index less than 35. *Surg Endosc*. 2008 Mar;22(3):706–16.

44. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct 13;292(14):1724–37.
45. Koshy AN, Coombes JS, Wilkinson S, Fassett RG. Laparoscopic gastric banding surgery performed in obese dialysis patients prior to kidney transplantation. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2008 Oct;52(4):e15–7.
46. Alexander JW, Goodman HR, Gersin K, Cardi M, Austin J, Goel S, et al. Gastric bypass in morbidly obese patients with chronic renal failure and kidney transplant. *Transplantation*. 2004 Aug 15;78(3):469–74.
47. Gruessner AC. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*. 2011;8(1):6–16.
48. Gruessner RWG, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Sep;9(9):555–62.
49. Gruessner AC, Sutherland DER. Pancreas transplant outcomes for United States (US) cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Clin Transpl*. 2008;45–56.
50. Friedman AL, Friedman EA. Pancreas transplantation for type 2 diabetes at U.S. Transplant centers. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1896.
51. Kaufman DB, Sutherland DER. Simultaneous pancreas-kidney transplants are appropriate in insulin-treated candidates with uremia regardless of diabetes type. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2011 May;6(5):957–9.
52. Sasaki TM, Gray RS, Ratner RE, Currier C, Aquino A, Barhyte DY, et al. Successful long-term kidney-pancreas transplants in diabetic patients with high C-peptide levels. *Transplantation*. 1998 Jun 15;65(11):1510–2.
53. Light JA, Sasaki TM, Currier CB, Barhyte DY. Successful long-term kidney-pancreas transplants regardless of C-peptide status or race. *Transplantation*. 2001 Jan 15;71(1):152–4.
54. Light JA, Barhyte DY. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants in Type I and Type II Diabetic Patients With End-Stage Renal Disease: Similar 10-Year Outcomes. *Transplant Proc*. 2005 Mar;37(2):1283–4.
55. Light J, Tucker M. Simultaneous pancreas kidney transplants in diabetic patients with end-stage renal disease: the 20-yr experience. *Clin Transplant*. 2013 Jun;27(3):E256–63.
56. Nath DS, Gruessner AC, Kandaswamy R, Gruessner RW, Sutherland DE, Humar A. Outcomes of pancreas transplants for patients with type 2 diabetes mellitus: Pancreas transplants in type 2 DM. *Clin Transplant*. 2005 Jul 19;19(6):792–7.
57. Singh RP, Rogers J, Farney AC, Hartmann EL, Reeves-Daniel A, Doares W, et al. Do Pretransplant C-Peptide Levels Influence Outcomes in Simultaneous Kidney-Pancreas Transplantation? *Transplant Proc*. 2008 Mar;40(2):510–2.
58. Chakkera HA, Bodner JK, Heilman RL, Mulligan DC, Moss AA, Mekeel KL, et al. Outcomes After Simultaneous Pancreas and Kidney Transplantation and the

Discriminative Ability of the C-peptide Measurement Pretransplant Among Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Transplant Proc.* 2010 Sep;42(7):2650–2.

59. Wiseman AC. Kidney transplant options for the diabetic patient. *Transplant Rev Orlando Fla.* 2013 Oct;27(4):112–6.
60. Gruessner AC. 2011 Update on Pancreas Transplantation: Comprehensive Trend Analysis of 25,000 Cases Followed Up Over the Course of Twenty-Four Years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud.* 2011;8(1):6–16.