

Presaditev trebušne slinavke

Pancreas transplantation

Damjan Kovač,¹ Marjeta Tomažič,² Aleš Tomažič³

¹ Interna klinika, Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana

² Interna klinika, Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

³ Kirurška klinika, Klinični oodelek za abdominalno kirurgijo, UKC Ljubljana

Korespondenca/

Correspondence:

izr. prof. Damjan Kovač,
dr. med.
e: damjan.kovac@guest.arnes.si

Ključne besede:

presaditev;
transplantacija; trebušna
slinavka; ledvica;
sladkorna bolezen

Key words:

transplantation;
pancreas; kidney;
diabetes mellitus

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2015;
84: 628–41

Prispelo: 30. dec. 2014,
Sprejeto: 14. jul. 2015

Izvleček

S presaditvijo trebušne slinavke nadomestimo endokrino funkcijo trebušne slinavke, vzpostavimo normoglikemijo, preprečimo napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni in bolniku podaljšamo življenje. Najpogostejša indikacija za presaditev slinavke je sladkorna bolezen tipa 1 z ledvično odpovedjo, pri kateri se opravi sočasna presaditev obeh organov (okoli 72 % vseh presaditev), ali pa se trebušna slinavka presadi bolniku z že presajeno ledvico. V zadnjih letih presajajo trebušno slinavko tudi pri izbranih bolnikih s sladkorno bolezenijo tipa 2 (okoli 7 % presaditev). Presaditev samo trebušne slinavke pred ledvično odpovedjo je zaradi ozkih indikacij redek poseg. Možni zapleti presaditve so tromboza pankreatične vene ali arterije, okužbe v trebušni votlini, pankreatitis, pankreatična psevdocista ali fistula, zaradi česar je pri 25–50 % potrebna ponovna laparotomija. S sodobno imunosupresijo se je preživetje presajenih trebušnih slinavk izrazilo izboljšalo; 5-letno preživetje znaša pri sočasni presaditvi ledvice in trebušne slinavke okoli 70 %. Tudi ob upoštevanju morebitnih zapletov se večina avtorjev strinja, da sočasna presaditev trebušne slinavke in ledvice poleg značilnega podaljšanja življenja pomembno izboljša tudi kakovost življenja bolnikov.

Abstract

The transplantation of the pancreas replaces endocrine function of the pancreas, establishes normoglycemia, prevents the progression of chronic diabetic complications and prolongs the patient's life. The most common indication for transplantation is type 1 diabetes with renal failure, in which the transplantation of both organs is performed simultaneously (approximately 72 % of all transplants) or the transplantation of the pancreas in a patient that already had a kidney transplant. In recent years, the pancreas is also transplanted in selected patients with type 2 diabetes mellitus (approximately 7 % of the transplants). Pancreas-only transplants performed before renal failure are very rare due to narrow indications. Possible complications of transplantation are pancreatic vein or arterial thrombosis, intra-abdominal infections, pancreatitis, pancreatic pseudocyst or fistula, which require relaparotomy in 25–50 % of cases. With up-to-date immunosuppression, the survival rate of pancreas transplants has markedly improved; the five-year survival for simultaneous kidney and pancreas transplantation is around 70 %. Even taking into account the possible complications, most authors agree that the simultaneous transplantation of the pancreas and kidney significantly improves the quality of the patient's life in addition to prolonging life expectancy.

Uvod

Kljub intenzivirani insulinski terapiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ne moremo preprečiti nastanka kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Presaditev trebušne slinavke je danes metoda izbire, s katero nadomestimo endokrino funkcijo trebušne slinavke in vzpostavimo normoglikemijo

ter preprečimo napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni. Prve presaditve trebušne slinavke v 60. letih prejšnjega stoletja so zaradi zahtevnosti posega spremljali številni kirurški zapleti,¹ zaradi pomanjkljivega poznavanja imunosupresije pa zgodnje odpovedi presadkov. Do večjega razmaha

presaditev je z napredovanjem kirurške tehnike in novimi imunosupresivnimi zdravili prišlo šele v 80. in 90. letih prejšnjega stoletja. Danes je kombinirana presaditev trebušne slinavke in ledvice zlati standard za nadomestno zdravljenje ledvične odpovedi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1.² Uspehi presaditve so primerljivi s presaditvijo ledvic in jeter. Novejša spoznanja kažejo, da je presaditev trebušne slinavke lahko uspešna tudi pri izbranih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Letno presadijo v svetu okoli 1.600 trebušnih slinavk, skupno pa je bilo do sedaj opravljenih že več kot 42.000 presaditev.³

Indikacije za presaditev trebušne slinavke

Trebušno slinavko lahko presadimo bolniku s sladkorno boleznijo samostojno, skupaj z ledvico ali bolniku z že presajeno ledvico (Tabela 1). Najpogostejša oblika presaditve, ki zagotavlja tudi najboljše uspehe zdravljenja, je sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke od istega umrlega darovalca.

Sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke (SPK – iz *angl.* simultaneous pancreas kidney transplantation). Najpogostejša indikacija za presaditev trebušne slinavke je sladkorna bolezen tipa 1 pri bolniku z ledvično odpovedjo ali kronično ledvično boleznijo z glomerulno filtracijo manj kot 20

ml/min. V tem primeru presadimo trebušno slinavko skupaj z ledvico od istega darovalca. Do nedavnega so presaditev trebušne slinavke omejevali na bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1, v zadnjih letih pa je vse več podatkov o insulinski neodvisnosti po presaditvi tudi pri izbranih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.^{4,5} Osnovna merila za presaditev trebušne slinavke pri sladkorni bolezni tipa 2 so indeks telesne mase manj kot 30 kg/m², potreba po insulinu manj kot 1 enota /kg/dan in insulinska odvisnost vsaj 5 let. Pri sočasni presaditvi trebušne slinavke in ledvice imajo organi najboljše dolgoročno preživetje. Preživetje bolnikov je boljše, če se poseg opravi že pred začetkom zdravljenja z dializo, kot če se opravi pri bolnikih, ki se že zdravijo z dializo.⁶ Pri tovrstni presaditvi lahko sočasno zavrnitev obeh organov prepoznamo z zvišanjem serumske koncentracije kreatinina.

Presaditev trebušne slinavke pred ledvično odpovedjo (PTA – iz *angl.* pancreas transplant alone). Kandidati za presaditev samo trebušne slinavke s še ohranjenim ledvičnim delovanjem so bolniki, ki imajo kljub uporabi neprekinjene podkožne infuzije insulina in neprekinjenega merjenja glukoze še vedno hude hipoglikemije, ali bolniki s kliničnimi in čustvenimi težavami, ki jih ni mogoče obvladati, so pa v dovolj dobrem zdravstvenem stanju za velik kirurški poseg. Pri presaditvi samo trebušne slinavke se najbolj bojimo neugodnega učinka imunosupresivnih zdravil, predvsem kalcinevrinskih

Tabela 1: Indikacije za presaditev trebušne slinavke ali trebušne slinavke in ledvice (povzeto po ref. 5).

SPK	PTA	PAK
Bolniki s sladkorno boleznijo, zdravljeni z insulinom (tip 1 ali tip 2 z ITM < 30 kg/m ²).	Bolniki s sladkorno boleznijo, zdravljeni z insulinom (tip 1 ali tip 2 z ITM < 30 kg/m ²).	Bolniki s sladkorno boleznijo, zdravljeni z insulinom (tip 1 ali tip 2 z ITM < 30 kg/m ²).
Kronična ledvična bolezen z GFR < 20 ml/min ali zdravljenje z dializo.	Hudi kronični zapleti sladkorne bolezni, vendar normalno ali skoraj normalno ledvično delovanje.	Stabilno delovanje presajene ledvice.
	Pogoste in hude epizode hipoglikemije (več kot 2 hudi hipoglikemični epizodi v zadnjih 24 mesecih).	Huda hipoglikemija v zadnjih 2 letih ALI HbA _{1c} > 53 mmol/mol ali 7 %.

ITM – indeks telesne mase; SPK – sočasna presaditev trebušne slinavke in ledvice; PTA – presaditev samo trebušne slinavke; PAK – presaditev trebušne slinavke bolniku s presajeno ledvico; GFR – velikost glomerulne filtracije.

inhibitorjev, na ledvice. Tovrstnih presaditev je bilo po registru IPTR (International Pancreas Transplant Registry) do sedaj opravljenih 7,7 % vseh presaditev trebušne slinavke.⁷ Ugoden učinek normoglikemije na diabetično ledvično bolezen⁸ je manj izrazit kakor neugoden učinek kalcinevrinskih inhibitorjev na ledvice. V prvem letu po presaditvi trebušne slinavke se lahko ledvično delovanje poslabša za 20 %.⁹ Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 80 in 100 ml/min/1,73 m² je verjetnost, da bo prišlo v 10 letih do odpovedi ledvic, okoli 30 %, ¹⁰ pri bolnikih z GF manj kot 80 ml/min/ 1,73 m² pa bo z veliko verjetnostjo pri vseh prišlo do ledvične odpovedi.¹¹ Presaditev trebušne slinavke predstavlja zaradi imunosupresije s kalcinevrinskimi inhibitorji kljub normoglikemiji večje tveganje za ledvično odpoved kakor sladkorna bolezen ob intenzivirani insulinski terapiji in je neodvisni dejavnik tveganja za ledvično odpoved.¹²

Presaditev trebušne slinavke po presaditvi ledvice (PAK – iz *angl.* pancreas after kidney). Ta metoda je primerna za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 in pri izbranih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki že imajo presajeno ledvico ali pri katerih je prišlo do odpovedi presajene trebušne slinavke po sočasni presaditvi obeh organov. Slabost te oblike presaditve je, da ima bolnik organe dveh antigensko različnih darovalcev, kar pogosteje privede do neodvisne zavrnitve na ledvici ali trebušni slinavki. Zaradi spremljanja zavrnitve trebušne slinavke z določanjem amilaze v urinu eksokrinno izvodilo običajno anastomozirajo v sečni mehur. Dolgoročno preživetje organa je ob presaditvi trebušne slinavke po presaditvi ledvice slabše, kakor bi bilo ob sočasni presaditvi. Prednost tovrstne presaditve je, da bolniki ob presaditvi trebušne slinavke nimajo več zapletov ureditve, zato je njihovo splošno stanje glede tega boljše.¹³ Pri tej obliki presaditve se delovanje presajene ledvice po presaditvi trebušne slinavke lahko blago poslabša, vendar je dolgoročno preživetje presajene ledvice boljše, kakor če bolnik ne prejme trebušne slinavke.¹⁴ V nekaterih centrih z dolgo čakalno dobo spodbujajo pri diabetikih tipa 1 ob ledvični odpovedi čimprejšnjo presaditev ledvice živega darovalca, zaželeno pred pri-

četkom dializnega zdravljenja ali pa kmalu po pričetku in nato presaditev trebušne slinavke od umrlega darovalca, saj dolgo čakanje na kombinirano presaditev lahko poslabša dolgoročno preživetje prejemnika.¹⁵

Presaditev trebušne slinavke je možna tudi od živega darovalca. Tovrstnih presaditev je v svetu le okoli 0,5 % vseh presaditev trebušne slinavke.¹⁶

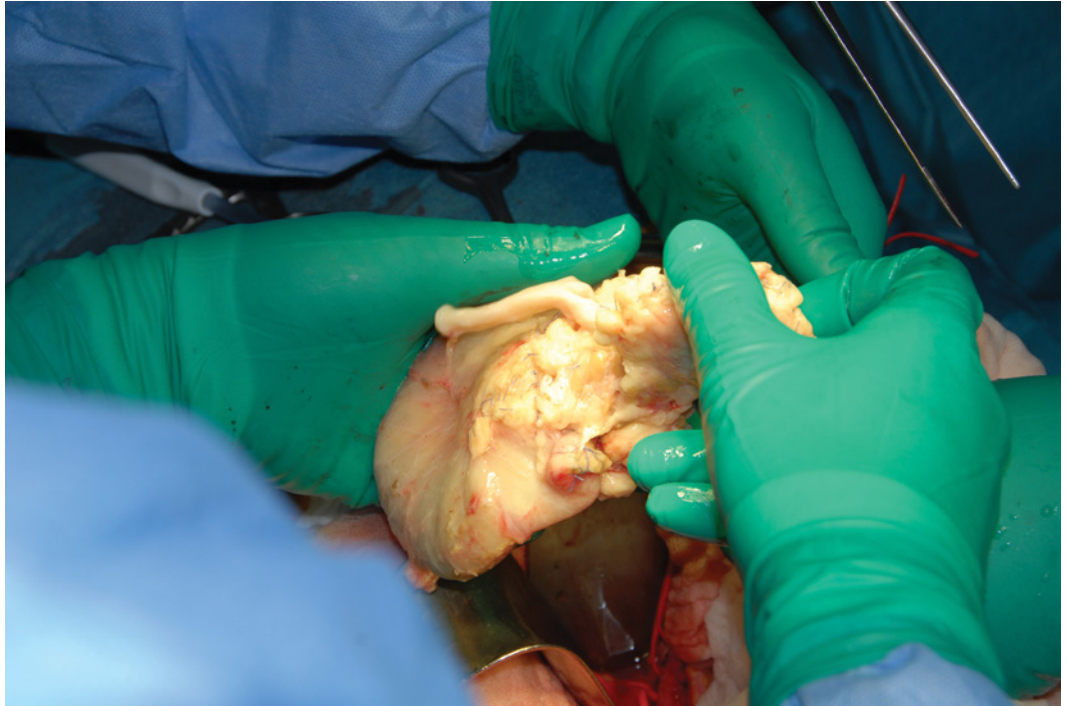
Ocena prejemnika

Pri sočasni presaditvi ledvice in trebušne slinavke se ocena prejemnika ne razlikuje pomembno od ocene za presaditev samo ledvice. Potrebna je izključitev akutnih in kroničnih okužb oz. njihova opredelitev, izključitev malignomov in opredeliti sposobnost za operacijo. Zaradi dolgoletne sladkorne bolezni smo pozorni predvsem na srčno-žilne zaplete. Okoli 30 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 brez težav in ledvično odpovedjo ima na koronarografiji pomembno koronarno stenozo.¹⁷ Za opredelitev ishemične bolezni srca bolniku neobhodno napravimo scintigrafijo miokarda z medikamentno obremenitvijo in v primeru patološkega izvida napravimo koronarografijo. Potreben je angiološki pregled perifernih arterij in običajno tudi CT-angiografija medeničnih arterij. Določimo serumsko koncentracijo C-peptida po stimulaciji z glukagonom, s katerim opredelimo endogeno tvorbo insulina. Ker je tromboza pankreatične vene ali arterije sorazmerno pogost zaplet in je najpogostejši neimunološki vzrok izgube presadka, pred presaditvijo izključimo morebitno trombofilijo.¹⁸

Ocena darovalca

Večina transplantacijskih centrov ima zelo restriktivno politiko glede sprejemanja trebušne slinavke in sprejme le organe idealnih darovalcev. Na področju Eurotransplanta so v letu 2011 ponudili trebušne slinavke 980 darovalcev, od teh so transplantacijski centri sprejeli 613 organov (62 %) in na koncu presadili 305 trebušnih slinavk (31 %).¹⁹ Večino presadkov trebušne slinavke dobimo od umrlih darovalcev z delujočim srcem, redkeje od umrlih darovalcev brez srčne ak-

Slika 1: Pripravljen presadek pred implantacijo. Levo dvanajstnik, desno trebušna slinavka.



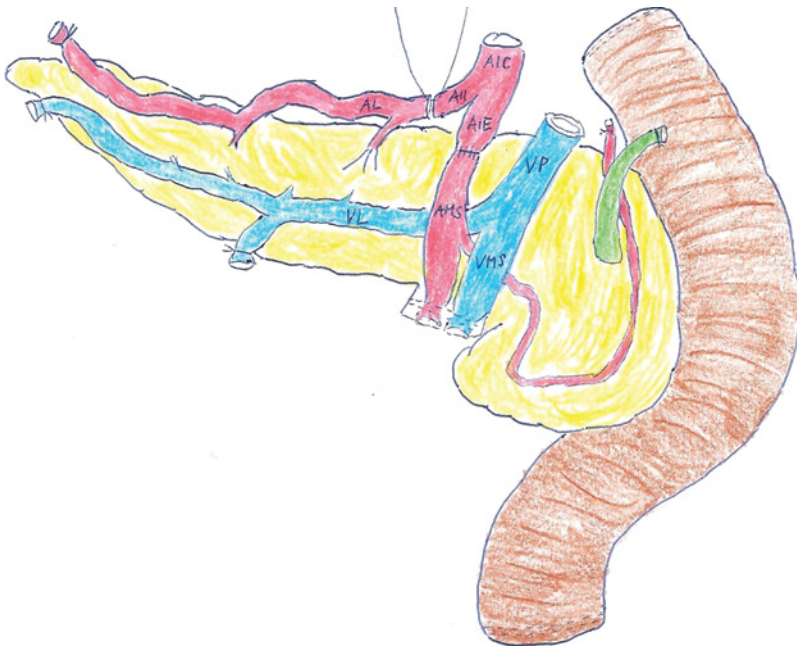
cije, tretja možnost pa je trebušna slinavka od živega darovalca. Pri oceni primernosti organa za presaditev moramo upoštevati socialne, splošno medicinske in specialne dejavnike, povezane s trebušno slinavko. Pri oceni socialnih dejavnikov smo pozorni na podatek o morebitnem čezmernem uživanju alkohola. V nekaterih centrih je to kontraindikacija za presaditev, drugi pa se o presaditvi dokončno odločijo po makroskopski oceni trebušne slinavke med operacijo.²⁰

Dejavniki, ki vplivajo na odvzeto trebušno slinavko

Poleg kompatibilnosti glede krvnih skupin ABO je pred odločitvijo o presaditvi potrebno preveriti še vrsto dejavnikov, ki so specifični za trebušno slinavko. Ti dejavniki so starost in morebitna debelost darovalca, hiperglikemija, hiperamilazemija, makroskopske spremembe in poškodbe trebušne slinavke, vidne ob odvzemu organa, in čas hladne ishemije. Slaba kakovost presadka in suboptimalna ali slabša kirurška tehnika sta pogost vzrok za zaplete po operaciji, vključno z odstranitvijo presadka.²¹

Starost darovalca je pomemben dejavnik, ki vpliva na presaditev. Spodnja starost ni omejena. Zaradi velikosti in premera žil je pomembnejša od same starosti velikost

oziroma teža pediatričnih darovalcev. Večina centrov kot spodnjo mejo še sprejemljive teže darovalcev določa 30 kg. Manjši darovalci oziroma njihovi organi so kljub mladosti manj primerni za presaditev.²² Glede zgornje starostne meje darovalca ni konseznega mnenja. Starost darovalca nad 45 let je povezana z bistveno večjo nevarnostjo za nastanek zapletov po operaciji.²³ Kot najpomembnejši dejavnik, ki vpliva na presaditev, se je izkazala ocena izkušenega transplantacijskega kirurga.²⁴ S tem se strinja večina strokovnjakov, žal pa takšnega subjektivnega pristopa ni mogoče standardizirati. *Hiperglikemija* je pogosta pri možgansko mrtvih bolnikih, čeprav v anamnezi nimajo podatkov o sladkorni bolezni.²⁵ Vzrok za hiperglikemijo je lahko posledica poškodovanega centralnega živčnega sistema, odgovora organizma na stres (endogeni steroidi, kateholamini) ali posledica parenteralnega vnosa glukoze in kortikosteroidov. Ponavadi to ne vpliva na endokrino delovanje trebušne slinavke po presaditvi.²⁶ *Hiperamilazemijo* opisujejo pri do 40 % darovalcev. V polovici teh primerov so vrednosti močno zvišane, tudi do 10-krat nad normalno vrednostjo. Možen vzrok je tudi poškodba žlez slinavk. Če gre pri darovalcu za zvišane vrednosti amilaze brez znanega vzroka, lahko takšno trebušno slinavko presadimo brez nevarnosti za zaplete po



Slika 2: Način rekonstrukcije arterij presadka. AL – a. lienalis, AII – a. iliaca interna, AIC – a. iliaca comunis, AIE – a. iliaca externa, AMS – a. mesenterica superior, VL – vena lienalis, VP – vena portae, VMS – vena mesenterica superior.

operaciji ali za slabše delovanje trebušne slinavke po presaditvi.²⁷ Darovanje ni kontraindicirano po zdravljenem srčnem zastoju. Previdnost pa je potrebna, če so uporabili visoke odmerke vazokonstriktorjev, kar lahko slabo vpliva na delovanje presadka.²⁸ *Ocena kakovosti trebušne slinavke* pred odvzemom je najpomembnejši dejavnik za odločitev o presaditvi. Akutno ali kronično vnetje, ciste, psevdociste, tumorji, maščobna infiltracija in poškodbe parenhima so kontraindikacija za presaditev. *Edem trebušne slinavke*, ki je običajno posledica intenzivnega zdravljenja poškodovanca v enoti intenzivne terapije, je ravno tako pogosto kontraindikacija za presaditev. Odločitev je subjektivna in včasih težka tudi v rokah izkušenega kirurga. *Debelost* darovalca je vsaj relativna kontraindikacija za presaditev. Darovalci z indeksom telesne mase več kot 35 kg/m² niso primerni kandidati zaradi maščobne infiltracije trebušne slinavke. Pri maščobno spremenjenih presadkih pogosteje pride do posttransplantacijskega pankreatitisa, tromboz in okužb. Pri darovalcih z nizko telesno maso (manj kot 50 kg) so ugotovili pogostejše venske tromboze, celo v 18%.²⁹ Dovoljeni čas hladne ishemije, po katerem lahko še varno presadimo trebušno slinavko, je 24 ur. Pri neidealnih organih je zaželeno, da čas hladne ishemije ne presega 12 ur.³⁰

Tkivna skladnost

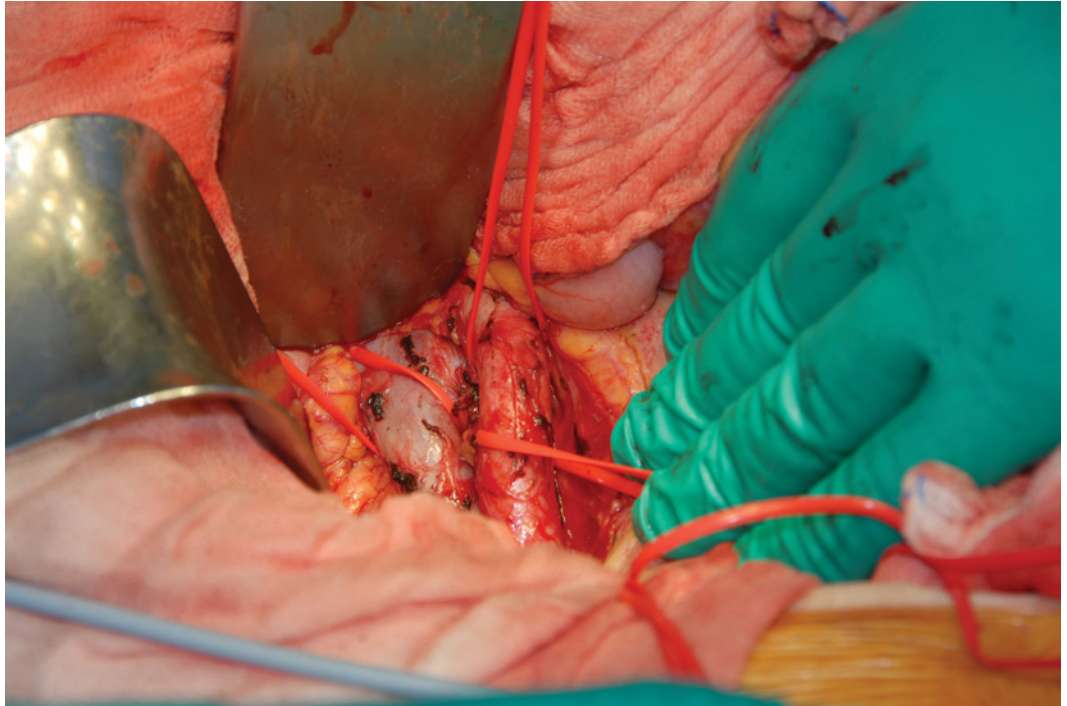
Tkivna skladnost je pri SPK in PAK manj pomembna kot pri PTA.³¹ Približno polovica presaditev trebušne slinavke se opravi z vsaj 5 nekladji v HLA antigenih. Razen popolne skladnosti, pri kateri je preživetje nekoliko boljše, se preživetje trebušnih slinavk pri manjši skladnosti ne razlikuje. Nekoliko slabše je preživetje pri dveh neskladjih v HLA B-antigenih. Zavrnitev je pogostejša pri mlajših kot pri starejših bolnikih.¹⁶ Odstotek zavrnitev po PAK je primerljiv z zavrnitvami po SPK.³²

Odvzem trebušne slinavke

Arterijska prekrvitev trebušne slinavke poteka preko treh večjih arterij: a. lienalis, a. gastroduodenalis in zgornje mezenterične arterije. Sprva je veljalo, da je za uspešno presaditev trebušne slinavke potrebno ohraniti vse tri žile, zato ni bilo mogoče od istega darovalca hkrati odvzeti jeter in trebušne slinavke.³³ Z rekonstrukcijami arterij, ki prekrvljajo trebušno slinavko, danes skoraj vedno lahko odvzamemo in presadimo oba organa.³⁴ A. gastroduodenalis ligiramo, ker za prekrvitev trebušne slinavke zadostuje prekrvitev po a. lienalis in po zgornji mezenterični arteriji. Presadek sestavljata dvanajstnik in cela trebušna slinavka (Slika 1). Od živih darovalcev lahko presadimo tudi samo trup in rep trebušne slinavke.

Dvanajstnik tik pod pilorusom prekinemo z avtomatskim spenjalnikom, s katerim prekinemo tudi duodenojejunalni prehod. Z avtomatskim spenjalnikom prekinemo tudi mezenterij. Ductus choledochus prekinemo nekaj milimetrov nad zgornjim robom trebušne slinavke, portalno veno pa na polovici med zgornjim robom trebušne slinavke in njo. Prekinemo a. gastroduodenalis, a. lienalis in iz aorte izrežemo zgornjo mezenterično arterijo. Ligiramo spodnjo mezenterično veno in prekinemo kratko gastrično žilje. Tako dobimo presadek skupaj z vraničo, ki ga je potrebno na preparirni mizi še pripraviti za presaditev. A. gastroduodenalis običajno ligiramo, a. lienalis in zgornjo mezenterično arterijo pa povežemo med seboj, tako da nato na prejemnikovo žilje našijemo

Slika 3: Pripravljeno iliakalno žilje prejemnika pred presaditvijo. Levo vena iliaca communis, desno arteria iliaca communis.



le eno arterijsko anastomozo. Večinoma se odločamo za eno od treh možnosti: direktna terminolateralna anastomozo med a. lienalis in zgornjo mezenterično arterijo, anastomozo z interpozicijskim žilnim presadkom in Y-žilni presadek (Slika 2). Kot žilni presadek uporabljamo iliakalne arterije darovalca. Portalna vena je po mobilizaciji običajno dovolj dolga, da lahko naredimo anastomozo brez tenzije. Če je potrebno, jo lahko podaljšamo s presadkom zunanje iliakalne vene darovalca. Nevarnost prepogiba in zato tromboze je v takšnem primeru večja.³⁵

Presaditev

Prvič so presaditev trebušne slinavke napravili leta 1966.¹ Od tedaj smo bili priča razvoju in uporabi številnih kirurških tehnik. Razvili so jih več kot pri presaditvi katerega koli drugega solidnega organa.³⁶ Najpomembnejši dilemi v tem pogledu sta dreniranje eksokrinega izločanja trebušne slinavke (v sečni mehur ali v črevo) in način venskega dreniranja presadka (v sistemski venski obtok ali portalni venski obtok). Poleg teh so se razvile tudi kirurške tehnike, primerne za presaditev leve polovice trebušne slinavke (pri živih darovalcih).

Od mrtvih darovalcev presadimo celoten organ, skupaj s pripadajočim dvanajstni-

kom. Arterijsko anastomozo naredimo na a. iliaca communis na desni strani, redkeje na a. iliaca externa ali na infrarenalnem delu aorte (Slika 3).

Vensko dreniranje v sistemski obtok je manj fiziološko kot v portalni sistem, saj kri obide jetra. Kljub temu vedenju vrsto let portalnega venskega dreniranja niso uporabljali zaradi večje nevarnosti tehničnih zapletov.³⁵ Delež bolnikov s portalnim dreniranjem je po letu 1995 začel naraščati in znaša danes 20–25%.³⁵ S tem dosežemo bolj fiziološki metabolizem insulina. Pri sistemskem venskem dreniranju pride do periferne hiperinsulinemije in zato ateroskleroze, do portalne hipoinsulinemije in sprememb v presnovi lipoproteinov. Kljub tem razlikam zaenkrat ni dokazov za večjo nevarnost nastanka ali poslabšanja žilnih bolezni pri bolnikih s sistemskim venskim dreniranjem.³⁷ Bolj kot za alternativna pristopa gre za komplementarnost obeh pristopov. Debelost, zadebeljen mezenterij in ozko mezenterično žilje so bolj primerni za sistemsko dreniranje. Močno izražena iliakalna ateroskleroza, dosedanje presaditve ali operacije v mali medenici in kratek arterijski presadek vodijo v odločitev za portalno dreniranje.

V preteklosti so razvili številne kirurške tehnike za dreniranje eksokrinega izločanja trebušne slinavke, od katerih danes upora-

bljamo le dve: dreniranje v črevo in dreniranje v sečni mehur. Prednosti in slabosti obeh so opisane v Tabeli 2.³⁵ Lillehei je pri prvih presaditvah večinoma naredil drenažo v črevo.³⁸ Leta 1987 sta Nghiem in Corry opisala anastomozo med mehurjem in dvanajstnikom³⁹ in v naslednjih 10 letih so številni svetovni centri uporabljali opisani način. Do leta 1995 so dreniranje v sečni mehur uporabljali v več kot 90 % presaditev.³⁵ Glavna razloga za široko uporabo nove metode sta bila nizka stopnja septičnih zapletov⁴⁰ (ni kontaminacije s črevesno floro, ker ni potrebna enterotomija) in možnost določanja amilaze v urinu (ugotavljanje zavrnitve presadka).⁴¹ Nefiziološko dreniranje soka trebušne slinavke v sečni mehur je povezano s posebnimi metabolnimi in urološkimi zapleti. Izločanje več kot 1 litra alkalnega soka trebušne slinavke in izločka duodenalne sluznice v mehur povzroči pomanjkanje bikarbonata, kronično metabolno acidozo in dehidracijo.⁴² Sok trebušne slinavke draži sluznico mehurja in ostalih delov sečil in spolovil. Posledica so lahko kemični cistitis in uretritis, hematurija, kamni v mehurju in strikture uretre.⁴² Zdravljenje izbire pri vztrajajočih presnovnih ali uroloških zapletih je preklon v dreniranje v črevo. Preklon je potreben pri 20–25 % bolnikov.

Po letu 2000 je zaradi boljše kirurške tehnike, boljšega imunosupresivnega zdravljenja, protimikrobne zaščite in tudi zaradi strahu pred možnimi zapleti prišlo do obrata v izbiri načina dreniranja pankreatičnega soka. Danes se transplantacijski kirurgi v več kot dveh tretjinah primerov odločajo za dreniranje v tanko črevo.³⁵ Primerjalne študije med dreniranjem v mehur ali črevo niso pokazale razlik v preživetju presadka in bolnika. Zaradi presnovnih in uroloških zapletov ter sorazmerno pogoste potrebe po preklonu v dreniranje v črevo pa se dreniranje v sečni mehur opušta.⁴³

Najpogostejši kirurški zapleti ob presaditvi

Kirurški zapleti ob presaditvi trebušne slinavke so pomembni, ker lahko privedejo do izgube presadka. Rezultati presaditev se izboljšujejo; v 80. letih 20. stoletja je bilo

25 % presadkov izgubljenih zaradi kirurških zapletov, danes je ta delež upadel na 7 %. Kljub temu je zaradi zapleta po operaciji še vedno potrebna operacija pri 25 % do celo 50 % bolnikov.⁴⁴

Kirurški zapleti pred operacijo presaditve

Povezani so z *odvzemom presadka*. Najpogosteje gre za poškodbe žil, poškodbe dvanajstnika in poškodbe kapsule trebušne slinavke ali parenhima. Po oceni poškodbe se odločimo za njeno rekonstrukcijo, če pa gre za prehudo poškodbo, tak organ lahko uporabimo za presaditev otcokov trebušne slinavke. Nепреpoznana poškodba ob odvzemu namreč pripelje do hudih zapletov med operacijo in po njej.

Kirurški zapleti med operacijo presaditve

Arterije prejemnika se lahko poškodujejo med prepariranjem arterij in nastavljanjem žilnih prijemalk. Pri prepariranju iliakalnih ven lahko pride do življenje ogrožujoče krvavitve iz *poškodovane žile* v. iliaca interna. Če krvavitve ne moremo ustaviti, moramo misel na presaditev opustiti in reševati življenje bolnika s tamponiranjem.

Po reperfuziji organa lahko pride do hudega *hemoragičnega reperfuzijskega pankreatitisa*, ki včasih terja odstranitev presadka. Če se po reperfuziji posamezen del presadka slabo prekrvi, je včasih potrebno del presadka odstraniti (npr. rep trebušne slinavke ali glavo z dvanajstnikom). Po reperfuziji pride pri bolnikih do akutne sistemske vazodilatacije in hipotenzije. Bolnike lahko ogrožajo akutni koronarni zapleti, zato vsem bolnikom pred operacijo opravimo diagnostične preiskave za opredelitev morebitne ishemične bolezni srca.⁴⁵

Kirurški zapleti po operaciji presaditve

V primerjavi z ostalimi solidnimi organi po presaditvi trebušne slinavke najpogosteje pride do odpovedi delovanja organa za-

radi neimunološkega vzroka. Najpogostejši vzrok za to je *tromboza*. Do tromboze pride v 5–10 % primerov.⁴⁶ Za razliko od ostalih zapletov tromboza skoraj vedno pripelje do izgube presadka. V večini primerov ne gre za tehnični kirurški zaplet, povezan z anastomozo, temveč za posledico drugih vzrokov: edem trebušne slinavke, nizek pretok krvi, okvarjen mikroobtok in hiperkoagulabilno stanje.⁴⁷ Dejavniki, ki povečajo tveganje za nastanek tromboze, so starost darovalca, hemodinamska nestabilnost in obsežno nadomeščanje tekočin pri darovalcu, pritisk in volumen perfuzijske tekočine, čas hladne ishemije, rekonstrukcija arterij z interpozicijo žilnega presadka, žilne anastomoze na levem iliakalnem žilju, pankreatitis in imunosupresivno zdravljenje s ciklosporinom (v primerjavi s takrolimusom).⁴⁴ Do tromboze ven pride v 60 %, do tromboze arterij pa v 40 % vseh tromboz. Praviloma pride do tromboze v prvem tednu po presaditvi. Za klinično sliko je značilna bolečina in pojav hiperglikemije. Pri venski trombozi lahko izjemoma včasih uspešno naredimo trombektomijo, pri delni trombozi pa lahko celo poizkusimo z antikoagulantnim zdravljenjem (dodatnim fibrinolitičnim zdravljenjem ali brez njega). Če pride do arterijske tromboze, je potrebna odstranitev presadka.⁴⁷ Zgodnja heparinizacija po presaditvi se je izkazala kot uspešen preventivni ukrep za zmanjšanje incidence žilnih tromboz.⁴⁸ Bolnikom dajemo prvih nekaj dni kontinuirano infuzijo heparina v začetnem odmerku 400 enot na uro. *Ostali žilni zapleti*, ki se lahko pojavijo po presaditvi, so aterosklerotične stenoze, psevdanevrizme in arteriovenska fistula.

Okužbe v trebušni votlini so poleg tromboze najpomembnejši zaplet. Za razliko od tromboz pa te okužbe ne povzročijo samo odpovedi delovanja presadka, ampak vplivajo tudi na smrtnost.⁴⁹ Do take okužbe pride v manj kot 15 %. V 2 % presaditev je okužba vzrok za odstranitev presadka.⁴⁶ Okužbe se pogosteje pojavljajo pri starejših, debelih darovalcih, dolgem trajanju hladne ishemije in pri prejemnikih na peritonealni dializi.⁴⁶ V 30 % je vzrok za intraabdominalno okužbo dehiscenca anastomoze. Drugi pomemben vzrok je pankreatitis po presaditvi, pri čemer je neredko težko ugotoviti, ali je pankreatitis vzrok ali posledica okužbe. Do večine okužb pride v 30 dneh po operaciji. V 15 % gre poleg bakterijske tudi za glivično okužbo.^{40,44} Pri ponovni operaciji skušamo ohraniti presajeni organ. Pri hudih okužbah pa žrtvujemo organ za ceno ohranitve življenja bolnika. Pri operaciji zaradi okužbe je v približno v 70 % potrebno odstraniti presajeno trebušno slinavko.⁴⁰

Pankreatitis opazamo pri do 30 % prejemnikov.⁵⁰ Pojav pankreatitisa ni povezan le z okužbo, ampak je tudi pomemben dejavnik tveganja za nastanek tromboze presadka.⁴⁴ Vzrokov za nastanek pankreatitisa je več. Poleg akutne zavrtnitve sta pomembna dejavnika okvarjen mikroobtok (poškodbe ob hladni ishemiji in reperfuziji) in tkivna acidoza, ki vodi v sproščanje prostih radikalov.⁵¹ Če se razvije *pankreatična psevdocista*, se zdravljenje nekoliko razlikuje od običajnega. Pri bolnikih po presaditvi pogosteje pride do okužbe psevdociste, poleg tega pa prejemajo imunosupresivna zdravila. Praviloma jih punktiramo in/ali dreniramo skozi kožo. V 50 % to zdravljenje zadošča, ostale

Tabela 2: Primerjava dreniranja pankreatičnega soka v sečni mehur ali črevo.

	Dreniranje v sečni mehur	Dreniranje v črevo
Prednosti	Določanje amilaze v urinu kot kazalec zavrtnitve. Manjše število in manj hudi zapleti (dehiscence in abscesi). Dostopnost biopsiji pri cistoskopiji.	Fiziološka anastomoza – ni metabolnih in uroloških zapletov, ni potrebe po ponovni operaciji in konverziji dreniranja.
Slabosti	Nefiziološka anastomoza povzroča metabolno acidozo, dehidracijo, vnetja sečil, hematurijo, refluksni pankreatitis (v 10–25 % potrebna konverzija v dreniranje v črevo).	Ni mogoče spremljati eksokrinega izločanja pankreasa. Pogostejši in hujsi zapleti (peritonitis, absces). Težja dostopnost za perkutano biopsijo.

zdravimo s kirurškim dreniranjem, psevdocistojejuno- ali psevdocistocistostomijo, v skrajnem primeru pa je potrebno odstraniti presadek.⁵² *Pankreatična fistula* se razvije v manj kot 5 % primerov. Zdravljenje terjaja precej potrpežljivosti bolnika in zdravnika. Normalna trebušna slinavka izloča do 1,5 litra pankreatičnega soka dnevno, denervirani presadek pa približno polovico manj. S konzervativnim zdravljenjem (parenteralno hranjenje, analogi somatostatina) lahko zmanjšamo izločanje na eno četrtino.⁵³ Če konzervativno zdravljenje ne uspe, je potrebna operacija. *Krvavitve po operaciji* je sicer kar pogost vzrok za ponovno operacijo (10–15 %),⁴⁴ vendar je k sreči zaradi tega redko potrebno odstraniti presadek (0,2 % odstranjenih presadkov).⁴⁶ Krvavitve lahko razdelimo na intraabdominalne in intralumininalne. Intraabdominalne krvavitve večinoma izvirajo iz anastomoz ali neligiranih peripankreatičnih in pankreatičnih žil. Lahko pride tudi do difuzne krvavitve brez jasnega kirurškega vzroka. V tem primeru je pogosto vzrok motnja v koagulaciji ali anti-koagulacijsko zdravljenje ob operaciji, ki ga uporabljamo profilaktično za preprečevanje nastanka tromboz. Izvor intraluminalnih krvavitvev so lahko šivne linije ali linije avtomatskih spenjalnikov, ishemični duodenalni ulkus, okužba s CMV ali zavrnitev. Ob diagnosticiranju in zdravljenju moramo pri dreniranju v črevo misliti tudi na možnost, da je izvor intraluminalne krvavitve drugje v prebavni cevi.⁴⁴ Pri bolnikih z dreniranjem v sečni mehur, se pogosto pojavljajo *urološki zapleti* (do 80 % presaditev). Najpogostejši urološki zapleti so cistitis, kamni v mehurju, ulkus mehurja, tumorji mehurja, uretritis, dizurija, uretrokutana fistula in ponavljajoče se okužbe sečil.⁴⁴

Imunosupresivno zdravljenje

Imunosupresija po presaditvi trebušne slinavke je podobna kot pri presaditvi ledvice. V večini transplantacijskih centrov prejmejo bolniki indukcijsko imunosupresijo z antilimfocitnimi protitelesi, alemtuzumabom ali redkeje z anti-IL2R protitelesi (baziliksimumab).⁵⁴ Za vzdrževalno imunosupresijo prejemajo bolniki kalcinevrinski inhibitor

takrolimus, redkeje ciklosporin. Odmerek prilagajamo glede na koncentracijo zdravila v krvi ter antiproliferativni imunosupresiv mikofenolat mofetil ali inhibitor TOR (sirolimus, everolimus) ter glukokortikoide, ki jih ukinejo zgodaj ali pozno po presaditvi. Vse bolj težimo k imunosupresiji brez uporabe glukokortikoidov.^{55,56} Indukcijsko zdravljenje z antitimocitnim globulinom ali basiliksimumabom zmanjša število in stopnjo akutnih zavrnitev, ne vpliva pa na preživetje bolnikov ali presajenih trebušnih slinavk.⁵⁷ Incidenca zgodnjih akutnih zavrnitev znaša v različnih raziskavah od 2,6–42 %, odvisno od vrste imunosupresije.⁵⁶

Spremljanje delovanja trebušne slinavke

Delovanje presajene trebušne slinavke po presaditvi spremljamo z določanjem serumske aktivnosti amilaze in lipaze, koncentracije C-peptida, obdobjem določanjem HbA1c in izvedbo glukoznega tolerančnega testa. Sekretijska rezerva presajene trebušne slinavke se zaradi kalcinevrinskih inhibitorjev načeloma zmanjša. Kljub hiperinzulinemiji zaradi systemskega dreniranja insulina, zdravljenju z glukokortikoidi in kalcinevrinskimi inhibitorji so tudi po 10 in več letih opisovali normalno koncentracijo glukoze na tešče in normalno koncentracijo HbA1c.⁵⁸

Akutno zavrnitev trebušne slinavke pri sočasni presaditvi trebušne slinavke in ledvice ugotovimo običajno s porastom koncentracije serumskega kreatinina, saj poteka zavrnitev ledvice in trebušne slinavke običajno hkrati. Vendar lahko poteka zavrnitev trebušne slinavke tudi samostojno.⁵⁹ V takem primeru se zavrnitev pokaže pozno z zvišanjem serumske glukoze in pomeni že nepovratno okvaro trebušne slinavke. Pri presaditvi samo trebušne slinavke se izvodilo trebušne slinavke običajno drenira v mehur, da lahko spremljamo količino amilaze v 12- ali 24-urnem urinu. Zavrnitev eksokrinega dela trebušne slinavke se pojavi 5–7 dni pred zavrnitvijo endokrinega dela. Zmanjšanje amilaze za več kot 50 % kaže na akutno zavrnitev, ki jo lahko potrdimo s transcistoscopsko, laparoscopsko ali perkutano biopsijo trebušne slinavke.⁶⁰

Vpliv presaditve na kronične zaplete sladkorne bolezni

Uspešna presaditev trebušne slinavke normalizira koncentracijo glukoze v krvi in koncentracijo HbA_{1c}. Presaditev slinavke povrne tudi izločanje glukagona,⁶¹ izboljša odgovor na hipoglikemijo, normalizira presnovo glukoze v jetrih in izboljša profil lipidov ter od insulina odvisno presnovo beljakovin, kar ugodno vpliva na napredovanje kroničnih zapletov sladkorne bolezni.

Nefropatija

Diabetična ledvična bolezen na presajeni ledvici se pojavi pri več kot 50 % bolnikov s sladkorno boleznijo, ki so jim presadili samo ledvico.⁶² Presaditev trebušne slinavke diabetiku z že presajeno ledvico spremeni potek diabetične ledvične bolezni in izboljša dolgoročno preživetje presajene ledvice.^{14,63} Sočasna presaditev ledvice in trebušne slinavke prepreči nastanek diabetične nefropatije na presajeni ledvici.⁶⁴

Še pomembnejše je vprašanje o vplivu presaditve samo trebušne slinavke na delovanje ledvice pri bolniku, ki še nima ledvične odpovedi. Izkazalo se je, da skoraj vsi bolniki z začetno diabetično nefropatijo z uspešno presaditvijo trebušne slinavke in urejeno glikemijo dolgoročno pridobijo glede tveganja za ledvično odpoved kljub nefrotoksični imunosupresiji s kalcinevrinskimi inhibitorji, ki so zaenkrat neobhodno potrebni. Izkazalo se je, da se prvih 5 let po presaditvi trebušne slinavke delovanje ledvic zaradi toksičnega učinka kalcinevrinov lahko še poslabšuje, kasneje pa se poslabševanje zaustavi zaradi ugodnega učinka normoglikemije. Histološko so po 10 letih ugotovili dramatično izboljšanje diabetičnih glomerulnih in tubulointersticijskih sprememb.^{8,65}

Retinopatija

Prevalenca diabetične retinopatije pri sladkorni bolezni tipa 1 je 56 %, vid ogrožajoče retinopatije pa 11,2 %.⁶⁶ Diabetična retinopatija je vzrok za letno več kot 10.000 oslepelih bolnikov po vsem svetu. Prve raziskave niso pokazale ugodnega učinka pre-

saditve in normoglikemije na napredovanje retinopatije,⁶⁷ novejšje pa kažejo tudi ugoden učinek v smislu upočasnitve napredovanja žilne proliferacije in manjše potrebe po laserskem zdravljenju po SPK in PTA.⁶⁸ Izboljšanje je možno tudi pri napredovali retinopatiji. Bolj objektivno pa se pričakuje stabilizacija retinalnih sprememb, pri manjšem deležu pa tudi nadaljnje poslabšanje retinopatije.⁶⁹

Nevropatija

Nevropatija se po presaditvi trebušne slinavke stabilizira ali celo nekoliko izboljša.⁷⁰ Zvečanje prevodne hitrosti motoričnih in senzoričnih nevronov so ugotovili tudi pri napredovali polinevropatiji.⁷¹ Presaditev izboljša tudi avtonomno nevropatijo, želodčno funkcijo in kakovost življenja, ki je povezana z avtonomno nevropatijo.⁷² Značilno se izboljša tudi preživetje bolnikov, ki imajo diabetično avtonomno nevropatijo.

Makrovaskularni zapleti

Presaditev trebušne slinavke je povezano z boljšim preživetjem, zmanjšanjem srčno-žilne umrljivosti in boljšim delovanjem levega prekata. Incidenca miokardnega infarkta je manjša pri diabetikih, ki prejmejo SPK, kakor pri bolnikih, ki prejmejo PTA.⁷³ Ugotovili so tudi ugoden vpliv na krvni tlak in dislipidemijo v primerjavi z bolniki, ki imajo presajeno samo ledvico.⁷³ S štiriletnim prospektivnim spremljanjem so prikazali, da se je notranji premer koronarnega žilja pri bolnikih, pri katerih je prišlo do odpovedi presajene trebušne slinavke, značilno zmanjšal, medtem ko se pri bolnikih z delujočo trebušno slinavko premer koronark ni spremenil.⁷⁴ Debelina intime karotidnih arterij se v prvih 2 letih po presaditvi zmanjša.⁷⁵ Periferna arterijska bolezen se po presaditvi trebušne slinavke lahko nadalje slabša kljub normoglikemiji.^{76,77}

Kakovost življenja

Zaenkrat ni enotnega vprašalnika za kakovost življenja bolnikov po presaditvi organov, zato raziskave na tem področju te-

meljijo na manjših skupinah obravnavanih bolnikov z različnimi vprašalniki. Večina se jih strinja, da se kakovost bolnikov po presaditvi trebušne slinavke izboljša, tudi če upoštevamo morebitne zaplete zaradi imunosupresije in v zvezi z operacijo.^{78,79} Pri tem se je potrebno zavedati, da so lahko izkušnje bolnikov po presaditvi trebušne slinavke kakor tudi po presaditvi drugih organov zelo različne.⁸⁰

Preživetje bolnikov in trebušnih slinavk

Podatki velikih registrov, kot sta International Transplant Registry in United Network for Organ Sharing, kažejo, da se preživetje tako prejemnikov kot samih trebušnih slinavk izboljšuje. Preživetje bolnikov je primerljivo za PTA, SPK in PAK. Enoletno preživetje bolnikov znaša 96 %, 5-letno pa 80 %. Preživetje trebušne slinavke je najboljše pri SPK. Odpoved presajene trebušne slinavke se opredeli kot potreba po eksogenem inzulinu. Enoletno preživetje trebušne slinavke znaša pri SPK 89 %, pri PTA pa 82 %, 5-letno preživetje pri SPK 71 % in pri PTA 58 %.⁸¹ Kljub večji incidenci akutnih zavrnitev presajene ledvice po SPK je dolgoročno preživetje presajene ledvice boljše kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki prejmejo samo ledvico umrlega darovalca.

Preživetje bolnikov po SPK je boljše kot preživetje po presaditvi samo ledvice umr-

lega darovalca.^{82,83} Umrljivost bolnikov ob sočasni presaditvi je večja v prvih 18 mesecih po presaditvi, vendar je v kasnejšem obdobju zaradi presnovne urejenosti manjša kakor po presaditvi samo ledvice.⁸⁴ Tveganje za smrt je v prvih 90 dneh pri SPK večje za 1,5-krat, pri PTA 2,27-krat in PAK 2,89-krat.⁸⁵ Po 10 letih ugotavljajo v 60 % boljše preživetje pri SPK kakor po presaditvi samo ledvice (80 % vs. 20 %).⁸⁶ Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, mlajših od 50 let, ki prejmejo SPK, lahko pričakujemo okoli 10 let daljše preživetje kakor pri prejemnikih samo ledvice umrlega darovalca (23,4 vs. 12,9 let).⁸² Najpogostejši vzrok izgube presajenega organa je smrt z delujočim presajenim organom in kronična zavrnitev.

Zaključek

Presaditev trebušne slinavke je učinkovita metoda zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in izbranih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. Uspešna presaditev omogoča insulinsko neodvisnost, privede do normaliziranja serumske koncentracije glukoze, normaliziranje koncentracije HbA_{1C} in prenehanja pojavljanja hipoglikemij. Presaditev trebušne slinavke stabilizira kronične zaplete sladkorne bolezni: nefropatijo, nevropatijo, retinopatijo, makrovaskularne zaplete in izboljša kakovost življenja. Hkratna presaditev ledvice in trebušne slinavke pri diabetiku izboljša preživetje bolnikov bolj kakor samo presaditev ledvice.

Literatura:

- 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; 61: 827–37.
- American Diabetes Association. Pancreas transplantation for patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002, 25 suppl 1: S111.
- Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplant outcomes for United States and non United States cases as reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of December 2011. *Clin Transpl* 2012; 23–40.
- 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. *Transplantation* 2013; 95: 1030–6.
- Mittal S, Gough SC. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. *Diabet Med* 2014; 31: 512–21.
- Prujm MT, de Fijter HJ, Doxiadis II, Vandembroucke JP. Preemptive versus Non-preemptive simultaneous pancreas-kidney transplantation: a single-center, long-term, follow-up study. *Transplantation* 2006; 81: 1119–24.
- Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age. *Diabetes Care* 2013, 36: 2440–7.
- 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: 69–75.
- Mazur MJ, Rea DJ, Griffin MD, Larson TS, Prieto M, Gloor JM, et al. Decline in native renal function

- early after bladder-drained pancreas transplantation alone. *Transplantation* 2004; 77: 844–9.
10. Sutherland DE, Gruessner RW, Dunn DL, Matas AJ, Humar A, Kandaswamy R, et al. Lessons learned from more than 1,000 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 2001; 233: 463–501.
 11. Gruessner RW, Sutherland DE, Najarian JS, Dunn DL, Gruessner AC. Solitary pancreas transplantation for nonuremic patients with labile insulin-dependent diabetes mellitus. *Transplantation* 1997; 64: 1572–7.
 12. Scalea JR, Butler CC, Munivenkatappa RB, Nogueira JM, Campos L, Haririan A, et al. Pancreas transplant alone as an independent risk factor for the development of renal failure: a retrospective study. *Transplantation* 2008; 86: 1789–94.
 13. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Matas A, Gruessner RW, Gruessner AC et al. Pancreas after kidney transplants. *Am J Surg* 2001; 182: 155–61.
 14. Kleinclaus F, Fauda M, Sutherland DE, Kleinclaus C, Gruessner RW, Matas AJ et al. Pancreas after living donor kidney transplants in diabetic patients: impact on long-term kidney graft function. *Clin Transplant* 2009; 23: 437–46.
 15. Gruessner RW, Sutherland DE, Gruessner AC. Mortality assessment for pancreas transplants. *Am J Transplant* 2004; 4: 2018–26.
 16. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005; 19: 433–55.
 17. Ramanathan V, Goral S, Tanriover B, Feurer ID, Kazancioglu R, Shaffer D, et al. Screening asymptomatic diabetic patients for coronary artery disease prior to renal transplantation. *Transplantation* 2005; 79: 1453–8.
 18. Adroge HE, Matas AJ, McGlennon RC, Key NS, Gruessner A, Gruessner RW, et al. Do inherited hypercoagulable states play a role in thrombotic events affecting kidney/pancreas transplant recipients? *Clin Transplant* 2007; 21: 32–7.
 19. Eurotransplant International Foundation. Annual report 2011. Dosegljivo s spletne strani: http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=ar_2011.pdf
 20. Kapur S, Bonham CA, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Strategies to expand the donor pool for pancreas transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 284–90.
 21. Cicalese L, Giacomoni A, Rastellini C, Benedetti E. Pancreatic transplantation: a review. *Int Surg* 1999; 84: 305–12.
 22. Nghiem DD, Corry RJ. Effects of donor size on long-term function of simultaneous renal and pancreatic transplants from pediatric donors. *Transplant Proc* 1989; 21: 2841–2.
 23. Gruessner AC, Barrou B, Jones J, Dunn DL, Moudry-Munns K, Najarian JS, et al. Donor impact on outcome of bladder-drained pancreas transplants. *Transplant Proc* 1993; 25: 3114–5.
 24. Bonham CA, Kapur S, Dodson SF, Dvorchik I, Corry RJ. Potential use of marginal donors for pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 612–3.
 25. Hesse UJ, Gores PF, Sutherland DE. Serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors: correlation with functional status of the pancreatic graft. *Transplant Proc* 1989; 21: 2765–6.
 26. Shaffer D, Madras PN, Sahyoun AI, Simpson MA, Monaco AP. Cadaver donor hyperglycemia does not impair long-term pancreas allograft survival or function. *Transplant Proc* 1994; 26: 439–40.
 27. Hesse UJ, Sutherland DE. Influence of serum amylase and plasma glucose levels in pancreas cadaver donors on graft function in recipients. *Diabetes* 1989; 38 Suppl 1: 1–3.
 28. Tojimbara T, Teraoka S, Babazono T, Sato S, Nakamura M, Hoshino T, et al. Long-term outcome after combined pancreas and kidney transplantation from non-heart-beating cadaver donors. *Transplant Proc* 1998; 30: 3793–4.
 29. Schulz T, Schenker P, Flecken M, Kapischke M. Donors with a maximum body weight of 50 kg for simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1268–70.
 30. Maglione M, Ploeg RJ, Friend PJ. Donor risk factors, retrieval technique, preservation and ischemia/reperfusion injury in pancreas transplantation. *Curr Opin Transplant* 2013; 18: 83–8.
 31. Odorico JS, Voss B, Munoz Del Rio A, Levenson G, Becker YT, Pirsch JD, et al. Kidney function after solitary pancreas transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 513–5.
 32. Larson TS, Bohorquez H, Rea DJ, Nyberg SL, Prieto M, Sterioff S, et al. Pancreas-after-kidney transplantation: an increasingly attractive alternative to simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 838–43.
 33. Nghiem DD, Schulak JA, Corry RJ. Duodenopancreatectomy for transplantation. *Arch Surg* 1987; 122: 1201–6.
 34. Dunn DL, Morel P, Schlumpf R, Mayoral JL, Gillingham KJ, Moudry-Munns KC, et al. Evidence that combined procurement of pancreas and liver grafts does not affect transplant outcome. *Transplantation* 1991; 51: 150–7.
 35. Gruessner RWG. Recipient procedures. In: *Transplantation of the pancreas*. Gruessner WG, Sutherland DER, eds. New York: Springer; 2004. p. 150–78.
 36. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Alloway RR, Egidi MF, et al. Evolution in pancreas transplantation techniques: simultaneous kidney-pancreas transplantation using portal-enteric drainage without antilymphocyte induction. *Ann Surg* 1999; 229: 701–8.
 37. Stratta RJ, Shokouh-Amiri MH, Egidi MF, Grewal HP, Kizilisik AT, Nezakatgoo N, et al. A prospective comparison of simultaneous kidney-pancreas transplantation with systemic-enteric versus portal-enteric drainage. *Ann Surg* 2001; 233: 740–51.
 38. Lillehei RC, Simmons RL, Najarian JS, Weil R, Uchida H, Ruiz JO, et al. Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience. *Ann Surg* 1970; 172: 405–36.
 39. Nghiem DD, Corry RJ. Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am J Surg* 1987; 153: 405–6.
 40. Gruessner RW, Sutherland DE, Troppmann C, Benedetti E, Hakim N, Dunn DL, et al. The surgical

- risk of pancreas transplantation in the cyclosporine era: an overview. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 128–44.
41. Prieto M, Sutherland DE, Fernandez-Cruz L, Heil J, Najarian JS. Experimental and clinical experience with urine amylase monitoring for early diagnosis of rejection in pancreas transplantation. *Transplantation* 1987; 43: 73–9.
 42. Sindhi R, Stratta RJ, Lowell JA, Sudan D, Cushing KA, Castaldo P, et al. Experience with enteric conversion after pancreatic transplantation with bladder drainage. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 281–9.
 43. Stratta RJ, Gaber AO, Shokouh-Amiri MH, Reddy KS, Egidio MF, Grewal HP, et al. A prospective comparison of systemic-bladder versus portal-enteric drainage in vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 2000; 127: 217–26.
 44. Troppmann C. Surgical complications. In: *Transplantation of the pancreas*. Gruessner WG, Sutherland DER, eds. New York: Springer; 2004. p. 206–37.
 45. Mazza E, De Gasperi A, Corti A, Amici O, Roselli E, Notaro P, et al. Hypotension after pancreatic reperfusion during combined kidney-pancreas transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 265–6.
 46. Gruessner AC, Sutherland DER. Analysis of United States and non-US pancreas transplants reported to the United Network for Organ Sharing and the International Pancreas Transplant Registry as of October 2001. In: Cecka JM, Terasaki PI, eds. *Clinical Transplants 2001*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 2002. p. 41–72.
 47. Troppmann C, Gruessner AC, Benedetti E, Pappalois BE, Dunn DL, Najarian JS, et al. Vascular graft thrombosis after pancreatic transplantation: univariate and multivariate operative and nonoperative risk factor analysis. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 285–316.
 48. Scheffert JL, Taber DJ, Pilch NA, Chavin KD, Baliga PK, Bratton CF. Clinical outcomes associated with the early postoperative use of heparin in pancreas transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 681–5.
 49. Stratta RJ. Mortality after vascularized pancreas transplantation. *Surgery* 1998; 124: 823–30.
 50. Stratta RJ, Taylor RJ, Lowell JA, Bynon JS, Cattral M, Langnas AN, et al. Selective use of Sandostatin in vascularized pancreas transplantation. *Am J Surg* 1993; 166: 598–604.
 51. Busing M, Hopt UT, Quacken M, Becker HD, Morgenroth K. Morphological studies of graft pancreatitis following pancreas transplantation. *Br J Surg* 1993; 80: 1170–3.
 52. Esterl RM, Jr., Stratta RJ, Taylor RJ, Sindhi R, Castaldo P, Sudan D, et al. Diagnosis and treatment of symptomatic peripancreatic fluid collections after pancreas transplant. *Transplant Proc* 1995; 27: 3057–8.
 53. Anand BS, Goodgame R, Graham DY. Pancreatic secretion in man: effect of fasting, drugs, pancreatic enzymes, and somatostatin. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 267–70.
 54. Niederhaus SV, Kaufman DB, Odorico JS. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int* 2013; 26: 704–14.
 55. Stratta RJ, Farney AC, Rogers J, Orlando G. Immunosuppression for pancreas transplantation with an emphasis on antibody induction strategies: review and perspective. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10: 117–32.
 56. Kimelman M, Brandacher G. Trends in immunosuppression after pancreas transplantation: what is in the pipeline? *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 76–82.
 57. Kaufman DB, Iii GW, Bruce DS, Johnson CP, Gaber AO, Sutherland DE, et al. Prospective, randomized, multi-center trial of antibody induction therapy in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 855–64.
 58. Robertson RP, Sutherland DE, Lanz KJ. Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10–18 years after pancreas transplantation. *Diabetes* 1999; 48: 1737–40.
 59. Troxell ML, Koslin DB, Norman D, Rayhill S, Mittalhenke A. Pancreas allograft rejection: analysis of concurrent renal allograft biopsies and posttherapy follow-up biopsies. *Transplantation* 2010; 90: 75–84.
 60. Margreiter C, Pratschke J, Margreiter R. Immunological monitoring after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 71–5.
 61. Diem P, Redmon JB, Abid M, Moran A, Sutherland DE, Halter JB, et al. Glucagon, catecholamine and pancreatic polypeptide secretion in type I diabetic recipients of pancreas allografts. *J Clin Invest* 1990; 86: 2008–13.
 62. Mauer SM, Goetz FC, McHugh LE, Sutherland DE, Barbosa J, Najarian JS, et al. Long-term study of normal kidneys transplanted into patients with type I diabetes. *Diabetes* 1989; 38: 516–23.
 63. Bilous RW, Mauer SM, Sutherland DE, Najarian JS, Goetz FC, Steffes MW. The effects of pancreas transplantation on the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1989; 321: 80–5.
 64. Bohman SO, Tyden G, Wilczek H, Lundgren G, Jaremko G, Gunnarsson R, et al. Prevention of kidney graft diabetic nephropathy by pancreas transplantation in man. *Diabetes* 1985; 34: 306–8.
 65. Mauer M, Fioretto P. Pancreas transplantation and reversal of diabetic nephropathy lesions. *Med Clin North Am* 2013, 97: 109–114.
 66. Thomas RL, Dunstan FD, Luzzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol* 2015; 99: 64–8.
 67. Ramsay RC, Goetz FC, Sutherland DE, Mauer SM, Robison LL, Cantrill HL, et al. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 208–14.
 68. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; 49: 2977–82.
 69. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, et al. Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 2000; 9: 903–8.
 70. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, et al. Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 1997; 63: 830–8.

71. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A. Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 1997; 40: 1110–2.
72. 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: 816–22.
73. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, et al. Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 2001; 60: 1964–71.
74. Jukema JW, Smets YF, van der Pijl JW, Zwinderman AH, Vliegen HW, Ringers J, et al. Impact of simultaneous pancreas and kidney transplantation on progression of coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal failure due to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 906–11.
75. Larsen JL, Colling CW, Ratanasuwan T, Burkman TW, Lynch TG, Erickson JM, et al. Pancreas transplantation improves vascular disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1706–11.
76. Gliedman ML, Tellis VA, Soberman R, Rifkin H, Veith FJ. Long-term effects of pancreatic transplant function in patients with advanced juvenile-onset diabetes. *Diabetes Care* 1978; 1: 1–9.
77. Woeste G, Wullstein C, Pridohl O, Lubke P, Schwarz R, Kohlhaw K, et al. Incidence of minor and major amputations after pancreas/kidney transplantation. *Transpl Int* 2003, 16: 128–32.
78. Gross CR, Limwattananon C, Matthees BJ. Quality of life after pancreas transplantation: a review. *Clin Transplant* 1998; 12: 351–61.
79. Hathaway DK, Hartwig MS, Milstead J, Elmer D, Evans S, Gaber AO. Improvement in quality of life reported by diabetic recipients of kidney-only and pancreas-kidney allografts. *Transplant Proc* 1994; 26: 512–14.
80. Goetzmann L, Ruegg L, Stamm M, Ambuhl P, Boehler A, Halter J, et al. Psychosocial profiles after transplantation: a 24-month follow-up of heart, lung, liver, kidney and allogeneic bone-marrow patients. *Transplantation* 2008, 86: 662–8.
81. Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 555–62.
82. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71: 82–90.
83. Mohan P, Safi K, Little DM, Donohoe J, Conlon P, Walshe JJ, 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: 1137–41.
84. 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* 2003; 41: 464–70.
85. Venstrom JM, McBride MA, Rother KI, Hirshberg B, Orchard TJ, Harlan DM. Survival after pancreas transplantation in patients with diabetes and preserved kidney function. *JAMA* 2003; 290: 2817–23.
86. Tyden G, Bolinder J, Solders G, Brattstrom C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 645–8.