

ORIGINALES

Tratamiento de sustitución en la nefropatía diabética

Grupo de estudio de la Sociedad Nefrológica del Norte

P. Abaigar, A. Acebal, J. C. Anitúa, M. Arias, J. Arteaga, J. Arrieta, J. L. Asín, M. Asirón, L. Bolaños, A. Elósegui, G. G. Erauzkin, R. Escallada, A. L. M. de Francisco, J. Lavilla, I. Martínez, J. M. Monfa, J. Montenegro, J. J. de los Mozos, J. Ocharán, S. Pascual, M. Prieto, A. Purroy, R. Saracho, C. Solozábal, J. M. Sorbet, F. Sousa, G. Torres, P. G. Ullate, J. J. Unzúe y F. Viana

Hospitales participantes:

Clínica Universitaria (Navarra). Hospital Aránzazu (San Sebastián). Hospital de Cruces (Vizcaya). Hospital de Galdakao (Vizcaya). Hospital de Navarra (Pamplona). Hospital Río Carrión (Palencia)*. Hospital Santiago Apóstol (Vitoria). Hospital Universitario Valdecilla (Santander). Hospital Virgen del Camino (Pamplona). Hospital General Yagüe (Burgos).

* Colaboración.

RESUMEN

Se presenta la experiencia de los Centros de la Sociedad Nefrológica del Norte en el tratamiento sustitutorio de 116 pacientes afectados de nefropatía diabética en estadio terminal. Los datos fueron recogidos de un cuestionario especial. La distribución por sexos fue similar a la de la población con insuficiencia renal crónica, al igual que la edad en la diabetes tipo I. Los pacientes con diabetes tipo II presentaban una distribución por edades diferente a la población general en diálisis, con un 63 % mayor de cincuenta y cinco años. Un 37 % iniciaron tratamiento sustitutorio con CAPD en el período 1980-1985 y un 57 % en el de 1986-1991. Al final del estudio, un 25 % de los pacientes vivos se encontraba con trasplante renal funcionante. La supervivencia global fue del 82 % al primer año y del 63 % al segundo año, sin diferencias significativas con la población diabética de la EDTA. Tampoco hubo diferencias entre los períodos de tratamiento 1980-1985 y 1986-1991 entre los tipos de diabetes I y II ni entre aquellos que iniciaron tratamiento con hemodiálisis o los que lo hicieron con CAPD. La diferencia de supervivencia fue significativa al comparar pacientes mayores de cincuenta y cinco años y menores de cincuenta y cinco años ($p < 0,05$).

La supervivencia del injerto en los últimos cinco años fue del 74 % al año y 58 % a los dos años, similar a la media europea. El trasplante combinado de riñón y páncreas, realizado en siete pacientes, constituye recientemente la oferta inicial para pacientes jóvenes en nuestra área.

Palabras clave: **Diabetes. Insuficiencia renal. Trasplante.**

DIABETIC NEPHROPATHY: REPLACEMENT THERAPY**SUMMARY**

This report summarise the outcome of 116 end stage renal failure diabetic patients treated in the Centers belonging to the Sociedad Norte de Nefrología. Data were obtained by a special questionnaire.

Correspondencia: Dr. A. L. M. de Francisco.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Valdecilla.
Santander.

Sex distribution and age was similar to that of all patients with the exception of diabetes type II with a 63 % above the age of 55. CAPD as initial therapy was the treatment in 37 % (1980-1985) and in 57 % (1986-1991). At the end of the study 25 % of the survivors were with a functioning kidney graft.

The overall survival was 82 % (1 year) and 63 % (2 years) without any significant differences between the two groups of diabetic EDTA patients, 1980-1985 and 1986-1991 periods. There were no differences in the survival referms the type of Diabetes (I or II) nor the initial replacement therapy (Hemodialysis of CAPD). Patients aged under 55 years had beter survival then those over 55 years ($p < 0.05$).

In the last five years, graft survival was 74 % (one year) and 58 % (2 years). Combined pancreas and kidney transplantation (7 patients) is a method of choice for young diabetics patients in our area.

Key words: *Diabetes. Acute renal failure. Transplant.*

Introducción

En los últimos años, la nefropatía diabética es la enfermedad renal que ha presentado un mayor crecimiento entre las causas de insuficiencia renal terminal que motiva la sustitución de la función renal. En Europa, antes de 1975, menos del 2 % de los pacientes que estaban en los programas de diálisis-trasplante lo hacían con el diagnóstico de nefropatía diabética. Diez años después, esta enfermedad es una de las causas más importantes de esclerosis renal en Europa^{1,2}.

En nuestro país, casi un 16 % de los pacientes en tratamiento sustitutivo renal en 1988 tenía el diagnóstico de nefropatía diabética, y ese mismo año, un 12,1 % de los nuevos pacientes que entraron en programa de diálisis lo fueron por nefropatía diabética. En nuestra región del Norte de España, un 11 % de los nuevos pacientes admitidos en diálisis en 1990 lo fueron por esta causa. Se espera que el porcentaje continúe ascendiendo hasta alcanzar una prevalencia del 20 %^{3,4}.

Junto al incremento en el número de pacientes atendidos, parece asimismo existir una mejoría progresiva en los resultados, con supervivencias que van desde el 16 % a los dos años en 1975⁵ hasta el 76 % a los tres años para aquellos menores de cincuenta años en 1984⁶. Sin embargo, los estudios son difíciles de interpretar por las diferencias en la gravedad de las lesiones vasculares a la entrada en diálisis, la edad, el tipo de tratamiento dialítico, tipo de inmunosupresión empleado, etc.

El presente trabajo trata de analizar la atención y resultados con el paciente diabético que se incorpora a un programa de sustitución en parte de nuestra área geográfica de la Sociedad Nefrológica del Norte (SNN).

Métodos

Se elaboró un cuestionario que fue remitido a los centros participantes. El período de estudio comprendía desde enero de 1980 hasta junio de 1991. Para cada paciente se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, fecha

de inicio de tratamiento sustitutivo, modo de tratamiento y modificaciones en este último con sus fechas correspondientes. Se consideraron diabetes tipo I (insulindependiente) y diabetes tipo II (no insulindependiente). Las modalidades de tratamiento fueron tres: hemodiálisis, CAPD y trasplante renal.

Los análisis estadísticos se realizaron usando el programa estadístico R-Sigma. Análisis de supervivencia de Kaplan y Meyer. Comparación de supervivencias: Long Rank Test.

Resultados

Un total de 116 pacientes fueron incluidos en el estudio. Sesenta y seis eran varones (57 %) y 50 mujeres (43 %). Un 69 % de los pacientes estudiados tenían diabetes tipo I (80 pacientes) y un 31 % diabetes tipo II (36 pacientes). En la diabetes tipo I, un 59 % eran varones y un 44 % eran hembras, mientras que en la diabetes tipo II, la relación era de 51 y 49 % para varones y hembras, respectivamente. Esta relación de sexos es similar a la que se encuentra al analizar los nuevos pacientes no diabéticos que entraron en diálisis^{1,7}.

La edad media al inicio del tratamiento sustitutivo fue de $49,6 \pm 13$ años, con un rango de veinticuatro a setenta y cuatro años. La edad media de los diabéticos tipo I ($46,4 \pm 12,4$ años) fue significativamente inferior ($p < 0,01$) a la de diabetes tipo II ($56,1 \pm 12,2$ años). En la figura 1 puede observarse la distribución por edades de los nuevos pacientes diabéticos de la SNN comparados con la distribución de todos los pacientes que comenzaron diálisis en Europa. La distribución por edades para la diabetes tipo I fue similar a la de todos los pacientes. El 41 % de los diabéticos tipo II tenían entre cincuenta y cinco y sesenta y cinco años y su proporción por encima de sesenta y cinco años (22 %) también excedía a la de los pacientes con otras enfermedades renales. Son resultados similares a los encontrados por Brunner y cols. para la población diabética de la EDTA².

El período de seguimiento medio fue de 29 ± 28 me-

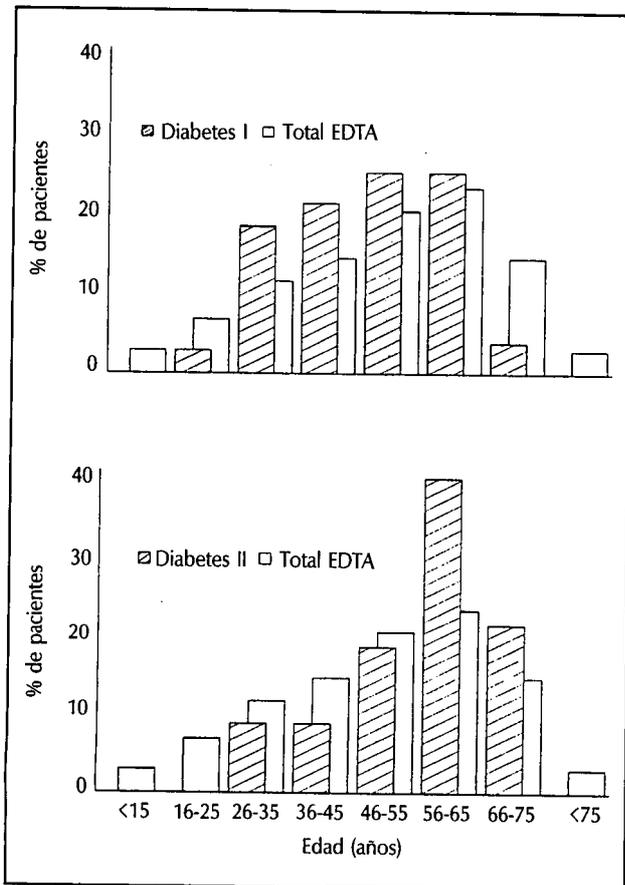


Fig. 1.—Distribución por edades de diabetes I y II de la SNN y total de pacientes de la EDTA.

ses (2-142 meses). Para los pacientes que comenzaron hemodiálisis fue de 33 ± 33 meses, y para aquellos que empezaron CAPD fue de 26 ± 21 meses.

Tipo de tratamiento inicial

Cincuenta y siete pacientes (49 %) fueron inicialmente incluidos en programas de hemodiálisis y 59 pacientes (51 %) lo fueron en programas de CAPD. Trece de los 35 pacientes que ingresaron en los programas de diálisis en el período 1980-1985 lo hicieron directamente en CAPD (37 %). En el período 1986/junio 1991, 46 de los 81 pacientes diabéticos que ingresaron en los programas de diálisis lo hicieron mediante CAPD (57 %), lo que significa un deslizamiento evidente hacia la técnica de CAPD como primer tratamiento de los pacientes diabéticos de nuestra área. Este tipo de tratamiento inicial con CAPD fue similar en diabéticos tipo I (54 %) que para diabéticos tipo II (53 %) en nuestra región. Comparando con el tipo de tratamiento que se ofrece a los diabéticos como primera opción en España y Europa, la técnica de CAPD en España

se ofrece al 56 % de los diabéticos tipo I y al 38 % de los diabéticos tipo II, siendo las cifras más bajas en los datos de la EDTA, 35 y 28 %, respectivamente, en el período 1983-1985².

Métodos de tratamiento de los pacientes vivos al cierre del estudio

Durante el tiempo del estudio existieron cambios en el tratamiento, que fueron los siguientes:

a) Pacientes que iniciaron hemodiálisis ($n = 57$): un 23 % se encontraban en hemodiálisis, un 16 % en CAPD, un 22 % habían sido trasplantados y un 39 % habían fallecido.

b) Pacientes que iniciaron CAPD ($n = 59$): 41 % permanecían en CAPD, 20 % habían sido transferidos a hemodiálisis, 12 % habían sido trasplantados y 27 % habían fallecido.

Al final del período del estudio, el método de tratamiento de los pacientes vivos era el siguiente:

- Hemodiálisis: 18 enfermos (33 %).
- CAPD: 23 enfermos (42 %).
- Trasplante renal funcionante: 14 enfermos (25 %).

En la tabla I comparamos estos datos con los de la EDTA y España², siendo de destacar un aceptable porcentaje de pacientes diabéticos con trasplante renal funcionante en nuestra región del Norte de España. La técnica de CAPD, con un 42 % en la SNN, es la técnica de elección para nuestros pacientes diabéticos, superior a España y EDTA.

Supervivencias

La supervivencia *global* para el grupo completo, independientemente de sus tratamientos, viene expresada en la figura 2: 82 (primer año), 63 (segundo año), 54 (tercer año), 42 (cuarto año) y 30 % (quinto año), con diferencias significativas con la población general española en tratamiento sustitutivo (91, 85, 78, 73 y 69 %)⁸, pero sin diferencias con la población diabética de la EDTA².

Tabla I. Prevalencia de método de tratamiento en pacientes diabéticos vivos

	HD %	CAPD ¹ %	TR %
EDTA ²	59	21	18
España ²	61	32	7
SNN	33	42	25

¹ Incluye DP intermitentes.
² 31 de diciembre de 1985.

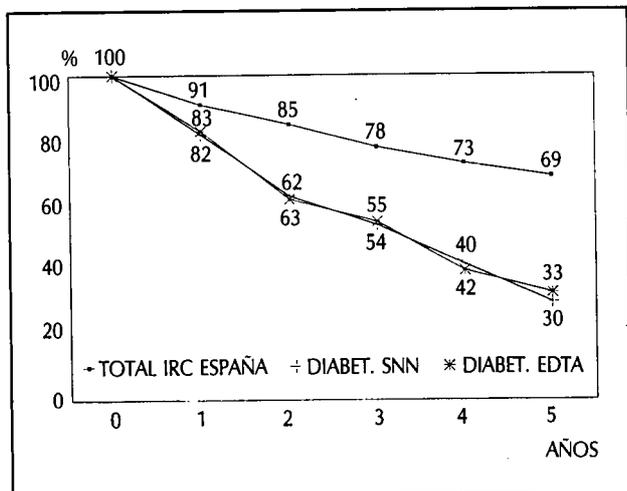


Fig. 2.—Supervivencia del total de pacientes en España y de los diabéticos de la SNN y de la EDTA.

Si consideramos la supervivencia global en dos períodos, 1980-1985 y 1986-junio 1991, la supervivencia a dos años es del 62 y 64 %, y la supervivencia a cuatro años es del 41 y 42 %, respectivamente. Es decir, no parece que haya habido mejoría en la supervivencia global con el tiempo (fig. 3).

Cuando comparamos la supervivencia global, independientemente del tratamiento, en razón a la edad de comienzo, separando dos grupos, menos de cincuenta y cinco años y más de cincuenta y cinco años, nos encontramos una supervivencia al segundo año del 66 % y al quinto año del 44 % (menores de cincuenta y cinco años) y del 59 y 22 %, respectivamente (mayores de cincuenta y cinco años) ($p < 0,05$) (fig. 4). En la tabla II expresamos la supervivencia de los diabéticos en cualquier modo de tratamiento sustitutivo, comparando ambos grupos de

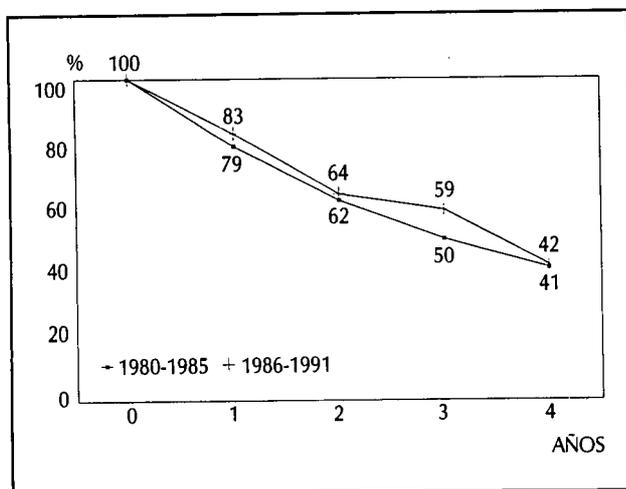


Fig. 3.—Comparación de supervivencias 1980-1985, 1986-1991 SNN.

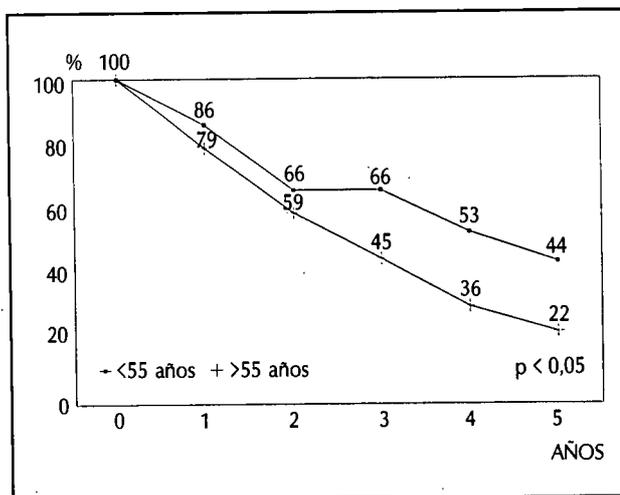


Fig. 4.—Comparación de supervivencias por edades en pacientes diabéticos de la SNN.

Tabla II. Supervivencia de pacientes diabéticos por grupos de edad

	≤ 55 años		≥ 55 años	
	2 años %	5 años %	2 años %	5 años %
EDTA, global 1989.....	87	77	74	54
EDTA, diab. 1989.....	69	46	55	25
SNN, diab. 1991.....	66	44	59	22

edad con la población total de pacientes no diabéticos. No encontramos diferencias en la supervivencia por edades cuando comparamos nuestra serie de pacientes diabéticos con la de la EDTA. Tampoco encontramos diferencias entre los sexos en cuanto a supervivencias. La supervivencia en aquellos que no se trasplantan se compara con la supervivencia en aquellos que se trasplantan (tabla III), encontrando una mayor supervivencia en los trasplantados. Hay que señalar que en todos los estudios los pacientes incluidos en trasplante, en relación con aquellos en hemodiálisis y CAPD, son más jóvenes y tienen menos lesiones arterioscleróticas, cardíacas y periféricas, lo que justifica mejores resultados⁹.

Hemos analizado asimismo la supervivencia según el tipo de diabetes (fig. 5). Encontramos una supervivencia

Tabla III. Supervivencia de pacientes diabéticos trasplantados y no trasplantados en la SNN

	Trasplantados	No trasplantados
Edad media.....	39,8 ± 8,9 (n = 24)	51,9 ± 12,5 (92) $p < 0,001$
Dos años.....	73 %	61 %
Cinco años.....	54 %	23 %

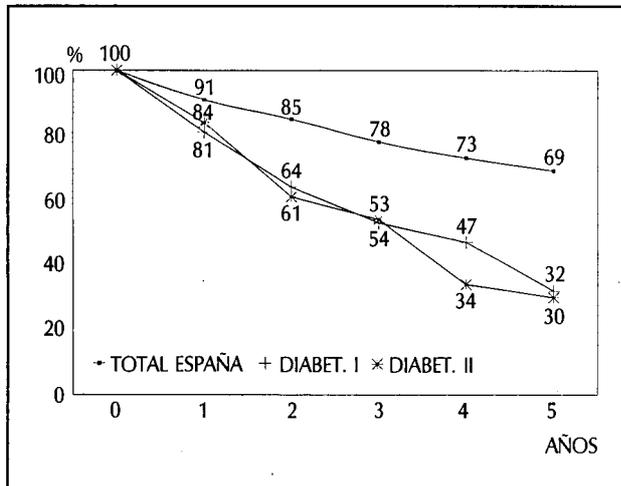


Fig. 5.—Supervivencia de los diabéticos de la SNN comparada con la población española en diálisis.

a dos y cinco años del 64 y 32 % para la diabetes tipo I y del 61 y 30 % para diabetes tipo II, respectivamente, que es evidentemente inferior a la supervivencia en España de los pacientes en diálisis¹⁰.

Asimismo hemos estudiado la supervivencia según técnica de inicio utilizada. La supervivencia en CAPD al primer año (87 %) baja al tercer año (53 %), igualándose más o menos con la supervivencia alcanzada con la hemodiálisis (55 %). La elección de la técnica de CAPD se basará, por tanto, en ventajas no relacionadas con la supervivencia (tabla IV).

Trasplante

Veinticuatro pacientes recibieron 25 trasplantes renales de cadáver. En siete de ellos se realizó trasplante simultáneo de riñón y páncreas a partir de 1990. El tiempo medio de seguimiento fue de 40 ± 33,4 meses. La supervivencia del injerto fue del 72 % al año y 48 % a los dos años, y la del paciente, del 74 y 72 %, respectivamente. Cuando se analizaron los datos a partir de 1985 con ciclosporina como inmunosupresor, la supervivencia del injerto fue del 74 y 58 % a uno y dos años, respectivamente. Algunos centros muy especializados han reportado supervivencias del injerto que han mejorado hasta el 76 %

a dos años con el uso de ciclosporina^{11,12}. La media por países de la EDTA es del 58 % a los dos años¹³ (tabla V).

De los siete pacientes que recibieron un trasplante combinado, dos fallecieron a los tres y cinco meses, respectivamente, uno de ellos con función renal y pancreática normal por accidente cerebrovascular. De los cinco pacientes restantes, la función del injerto renal y pancreático es adecuada en tres, en uno se preserva la función del injerto renal y en uno la pancreática. El escaso número impide hacer ningún tipo de comparación estadística.

Discusión

En todos los países, el número de pacientes diabéticos con insuficiencia renal terminal está creciendo cada año, alcanzando hasta un 25-30 % de los pacientes en Estados Unidos y alrededor de un 15 % en Europa^{2,14}. Asimismo, las supervivencias tanto en diálisis como en trasplante también han mejorado, con resultados algunas veces excelentes, con supervivencias del paciente diabético en diálisis a un año mayores del 80 %¹⁵, que en nuestra área coincide con esas cifras. No obstante, la mortalidad de los pacientes es dos o tres veces mayor que la de los no diabéticos¹⁶, alcanzando un 50 % a los cinco años. No parece fácil superar esa diferencia si consideramos la afectación vascular generalmente severa de los diabéticos, que lleva a complicaciones cardiovasculares en muchos casos mortales.

Las proporciones entre nefropatía diabética debida a diabetes tipo I y II son diferentes entre los distintos países. Mientras que en USA cerca de la mitad de los pacientes en diálisis tienen diabetes no insulindependiente, en Europa el Registro de la EDTA de 1985 ofrece cifras muy dispares. Un 74 % de los pacientes eran diabéticos tipo I (71 % en España), con cifras tan altas como 100 % para países como Finlandia, donde un tercio de los pacientes aceptados para tratamiento sustitutorio lo eran por diabetes tipo I. En nuestra área regional del Norte de España, los resultados coinciden con la media nacional. De acuerdo con Brunner y cols., posiblemente exista una proporción de diabéticos tipo II erróneamente diagnosticados como tipo I al ser tratados con insulina².

Existen también algunas diferencias en los distintos países acerca del modo inicial de tratamiento sustitutorio en el diabético urémico. Entre estas diferencias se encuen-

Tabla IV. Supervivencia según técnica de inicio en pacientes diabéticos de la SNN

	1 año	2 años	3 años
Todos.....	82	63	54
CAPD.....	87	59	53
HD.....	77	67	55

Tabla V. Supervivencia del injerto comparando diabéticos (EDTA y SNN) con el total de pacientes de la EDTA.

	1 año	2 años
EDTA total.....	79	73
EDTA diab.....	70	58
SNN diab.....	74	58

tran cifras muy extremas, como Noruega, donde el 30 % de los pacientes diabéticos tipo I reciben un trasplante renal como primer tratamiento, o como el Reino Unido, donde tres de cada cuatro pacientes reciben alguna forma de diálisis peritoneal como terapéutica de comienzo². Existe una preferencia general por la CAPD en todos los países. Teniendo en cuenta que las causas de la mortalidad cardiovasculares son el doble en diabéticos que en el resto de los urémicos, muchos grupos han preferido la CAPD como técnica de diálisis. Se consigue un mejor control de la glucemia, hemodinámico y del balance hidrosalino. A finales de 1985, el 21 % de los pacientes diabéticos vivos de la EDTA fueron tratados con CAPD, por el 6,1 % de otras enfermedades². En Estados Unidos, el 2,1 % de los 4.990 diabéticos en 1980 estaban en CAPD. Esta proporción se elevó al 10,30 % de los 26.120 diabéticos urémicos vivos siete años más tarde¹⁷. En nuestro estudio, la preferencia por CAPD es clara, con un 42 % de los pacientes vivos con este tratamiento, aunque los resultados de supervivencia no se diferencian al tercer año con los obtenidos con hemodiálisis.

Existe evidencia clara de una mejor supervivencia de los pacientes diabéticos trasplantados que los pacientes dializados. La supervivencia acumulativa a un año para pacientes en hemodiálisis o trasplantados es similar, con resultados alrededor del 75 % y algo mejor en CAPD en nuestro estudio y en otros¹⁸; pero la supervivencia a largo plazo parece mejor después del trasplante renal. Es cierto, no obstante, que los pacientes trasplantados son más jóvenes que los no trasplantados (39,8 y 51,9 años, respectivamente, en nuestro estudio), con menos lesiones vasculares. La elección del tratamiento para diabéticos con insuficiencia renal depende de las posibilidades del centro; pero si el trasplante renal es posible, es el tratamiento de elección en la mayoría de pacientes jóvenes con nefropatía diabética.

Hay razones importantes para apostar por un trasplante de páncreas en pacientes diabéticos que van a ser inmunosuprimidos para un trasplante renal. Algunas son dudosas, como el efecto sobre la retinopatía, con progresión durante los primeros años después del trasplante en un tercio de los pacientes, para detenerse al cabo de este tiempo en aquellos con páncreas funcionante¹⁹. Otras, como la mejoría en la neuropatía, parecen más claras²⁰. Pero lo más importante es la prevención de la recurrencia de la nefropatía diabética en el riñón trasplantado. Los resultados del trasplante combinado han ido mejorando en los últimos años. La supervivencia del injerto pancreático a un año, insulinodependiente, en los últimos 1.855 casos intervenidos en el período 1986-1990 en el mundo, fue del 63 %. Los mejores resultados se consiguieron con el trasplante combinado, con un 69 %, comparados con el 47 % para trasplante de páncreas en pacientes trasplantados de riñón y con un 43 % para trasplante de páncreas en no urémicos. Es de destacar un 81 % de supervivencia del injerto renal al año en el trasplante combinado en diabéticos urémicos. Parece, pues, claro que la pér-

didada del injerto pancreático no afecta la supervivencia del riñón trasplantado.

Aunque nuestra experiencia con trasplante combinado es escasa, un paciente diabético joven en nuestra área será tratado con trasplante combinado de riñón y páncreas después de un escaso tiempo en diálisis, preferiblemente hemodiálisis, para preservar el abdomen para la cirugía. Un paciente de mayor edad recibirá un injerto renal si la afectación vascular es moderada. Para aquellos pacientes diabéticos excluidos de lista de espera, la CAPD es la técnica de elección.

Bibliografía

1. Brunner FP, Giesecke B, Gurland y cols.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe 1974. *Proc Eur Dial Transpl Assoc*, 12:2-64, 1976.
2. Brunner FP, Brynger H, Challam S, Fassbinder W, Geerlings W, Selwood NH, Tufveson G y Wing AJ: Renal replacement therapy in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*, 3:585-595, 1988.
3. Brunner FP, Brynger H, Ehrich JH y cols.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XX, 1988. *Nephrol Dial Transplant*, 4:S4, 12, 1989.
4. Grupo de Trabajo sobre Nefropatía Diabética: Conferencia Nacional de Diabetes Mellitus. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1991.
5. Huang C, Del Greco F, Ivanovich P, Krumlovsky FA, Roguska J, Simon NM y Hano J: Maintenance dialysis for diabetic nephropathy with uremia. *J Chron Dis*, 28:215-217, 1975.
6. Legrain M, Rottembourg J, Bentschikou A, Poignet JL, Issad B, Barthelemy A, Strippoli P, Gahl GM y De Groc F: Dialysis treatment of insulin dependent diabetic patients: ten years' experience. *Clin Nephrol*, 21:72-81, 1984.
7. Jacobs C, Brunner FP, Chantler C y cols.: Combined report on dialysis and transplantation in Europe VII 1976. *Proc Eur Dial Transpl Assoc*, S4:2-69, 1977.
8. García García M y Vallés M: Informe anual del Registro de Pacientes en Diálisis y Trasplante Renal en España (1988). *Nefrología*, 8:S4, 1-7.
9. Aubiá J: Tratamiento sustitutivo en el diabético urémico. *Nefrología*, 8:2, 94-97, 1988.
10. Orte J y Tejedor A: Comité de Registro Nacional de Diálisis y Trasplante. Sociedad Española de Nefrología, 1991.
11. Sutherland DER, Fryd DS y Morron CE: Kidney transplantation in diabetics at the University of Minnesota. An analysis of results by era. *Transplantation Proc*, 15:1110-1116, 1983.
12. Sutherland DER, Fryd DS, Payne WD, Ascher N, Simmonds RL y Najarian JS: Kidney transplantation in diabetics patients. *Transplant Proc*, 19 (S2):90-94, 1987.
13. Brunner FP, Broyer M, Brynger H y cols.: Survival on renal replacement therapy: Data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant*, 2:109-122, 1988.
14. Lindblad AS, Nolph KD, Nowak JW y Friedman EA: A survey of the NIH CAPD registry population with end stage renal disease attributed to diabetic nephropathy. *J Diab Compl*, 2:227-232, 1988.
15. Skyn T-P, Beyer MM y Friedman EA: Treatment of the uremic diabetic. *Nephron*, 40:129-138, 1985.
16. Brunner C y Wing AJ: Evolution of the treatment of patients with diabetic nephropathy by renal replacement therapy in Europe over a decade: Data from the EDTA registry. En Mogensen CE (ed.). *The Kidney and Hipertension in Diabetes Mellitus*. Boston. Martinus Nijhoff Publishing, 365-377, 1988.
17. Lindblad AS, Nolph KD, Nowak JW y Friedman EA: A survey of the NIH CAPD registry population with end stage renal disease attributed to diabetic nephropathy. *J Diabet Comp*, 2:227-232, 1988.
18. Jacobson SH, Fryd D, Lins I-E, Matson M, Sutherland DER y Kjell-

- strans CM: Transplantation, hemodialysis, and continuous ambulatory peritoneal dialysis for end-stage renal in diabetic patients. *J Diab Complic*, 2:50-157, 1988.
19. Ramsay RC, Goetz FC y Sutherland DER: Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J of Med*, 318:208-214, 1988.
 20. Kennedy WR, Navarro X, Goetz FC, Sutherland DER y Najarian JS: Effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *New Engl J of Med*, 322:1031-1037, 1990.
 21. Sutherland DER, Gillingham K y Moudry-Munns KC: Registry Report on Clinical Pancreas Transplantation. *Transplatation Proceedings*, 23, 1:55-57, 1991.