



Evolución a corto plazo de los factores de riesgo cardiovascular tras el trasplante reno-pancreático

J. M. González-Posada*, L. Pérez Tamajón*, A. Caballero**, I. Laynez***, D. Marrero*, C. Rodríguez*, A. Bravo****, M. Meneses****, A. Alarco****, L. Morcillo** y D. Hernández*

*Servicio de Nefrología. **Servicio de Endocrinología. ***Servicio de Cardiología. ****Servicio de Cirugía General y Digestivo.

RESUMEN

El pronóstico del paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) e insuficiencia renal crónica (IRC) mejora tras el trasplante reno-pancreático (TRP). Con el fin de evaluar los cambios en los factores de riesgo cardio-vascular (RCV) se analizaron nueve pacientes que recibieron un TRP, antes (pre-TRP) y a los 6 meses de seguimiento (pos-TRP). Tres pacientes no habían iniciado diálisis, cinco estaban en hemodiálisis, y uno en diálisis peritoneal. Pre-TRP todos los pacientes recibían hipotensores (n° de fármacos = $2,2 \pm 0,9$; rango 1-4) y ocho de ellos estatinas. El tratamiento inmunosupresor consistió en Tacrolimus, Micofenolato Mofetil y esteroides. Pos-TRP todos mantenían función renal y pancreática normales (creatinina plasmática $1,2 \pm 0,3$ mg/dl; glucemia = 80 ± 8 mg/dl) sin necesidad de estatinas. La HbA1c descendió de forma significativa ($8,4 \pm 1,2$ vs $4,7 \pm 0,6\%$; $p < 0,007$), presentando un valor superior al 7%, siete pacientes pre-TRP frente a ninguno pos-TRP ($p < 0,001$). Aunque el Índice de Masa Corporal aumentó (23 ± 2 vs 25 ± 3 kg/m²; $p < 0,05$), los triglicéridos descendieron (130 ± 51 vs 88 ± 33 mg/dl; $p < 0,05$), y el colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol fueron similares. La tensión arterial sistólica (TAs) y diastólica (TAd) descendió de forma significativa (156 ± 7 vs 133 ± 15 ; $p < 0,01$ y 96 ± 7 vs 79 ± 9 ; $p < 0,007$ respectivamente) y sólo dos pacientes recibían hipotensores pos-TRP (1 fármaco). En conclusión, estos datos sugieren que a corto plazo el TRP mejora algunos de los factores de RCV lo que pudiera traducirse en una optimización del pronóstico a más largo plazo.

Palabras clave: **Doble trasplante reno-pancreático. Riesgo cardio-vascular. Diabetes mellitus. Insuficiencia renal crónica.**

Correspondencia: Dr. J. M. González-Posada
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Canarias
Ofra, s/n
38230 Sta. Cruz de Tenerife (La Laguna)
E-mail: jmgposada@hotmail.com

IMPROVED SHORT-TERM CARDIOVASCULAR PROFILE AFTER SIMULTANEOUS PANCREAS-KIDNEY TRANSPLANTATION

ABSTRACT

The prognosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients with chronic renal failure (CRF) improves after simultaneous pancreas-kidney (SPK) transplantation. In order to evaluate the changes in cardio-vascular risk (CVR) factors after SKP, we studied nine recipients before and 6 months after SPK. There were five females and four males, with a mean age of 37 ± 8 years, duration of diabetes of 24 ± 5 years, three of them before starting dialysis, and six on dialysis (hemodialysis = 5; peritoneal dialysis = 1). Before SPK, all patients received anti-hypertensive therapy (1-4 drugs; mean 2.2 ± 0.9) and eight received statins. At 6 months after SPK, all patients were under triple immunosuppressive therapy (steroids + tacrolimus + MMF) without statins. They had normal renal function (Plasma Creatinine = 1.2 ± 0.3 mg/dl) and pancreatic endocrine function (glycemia = 80 ± 8 mg/dl). HbA1c decreased significantly (8.4 ± 1.2 vs $4.7 \pm 0.6\%$; $p < 0.007$) with a value $> 7\%$ in seven patients before SPK and in none 6 months after SKP transplantation ($p < 0.001$). Although Body Mass Index increased (23 ± 2 vs 25 ± 3 kg/m²; $p < 0.05$), plasma triglycerides decreased (130 ± 51 vs 88 ± 33 mg/dl; $p < 0.05$), and total cholesterol, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol were similar. Systolic and diastolic blood pressure (BP) decreased (156 ± 7 vs 133 ± 15 ; $p < 0.01$ and 96 ± 7 vs 79 ± 9 ; $p < 0.007$) with only two patients on anti-hypertensive therapy (1 drug). Likewise, before transplantation all patients were hypertensive (six grade 1 and three grade 2) while this was observed in only two at the end of follow-up (both grade 1) ($p < 0.001$). In conclusion, SPK transplantation with good renal and pancreatic function is associated with a short-term improvement in CVR profile.

Key words: **Simultaneous pancreas-kidney transplantation. Cardiovascular risk. Diabetes mellitus. Chronic renal failure.**

INTRODUCCIÓN

La supervivencia del paciente con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) e insuficiencia renal crónica (IRC) mejora tras el trasplante reno-pancreático^{1,2}. La normalización de la glucemia y función renal se han considerado como causas de esta mejoría aunque la modificación de otros factores clásicos de riesgo cardio-vascular (RCV) como la dislipemia e HTA pueden estar implicados.

La cardiopatía coronaria es una de las principales causas de la morbi-mortalidad en el paciente con diabetes mellitus (DM). Estos pacientes son considerados de máximo riesgo, similar a los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, recomendándose en ellos un estricto control de los lípidos (LDL-colesterol < 100 mg/dl) y la tensión arterial (TA $< 130/80$)^{3,4}. Asimismo en estos pacientes el riesgo de muerte de causa cardio-vascular aumenta con el incremento de la HbA1c, con la menor tasa de mortalidad con una HbA1c inferior al 5%⁵. En la DMT1

la dislipemia está en relación con el control glicémico mientras que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) aumenta con la duración de la enfermedad y la aparición de nefropatía diabética. La normalización de la glucemia y la función renal tras el TRP, mejora la función endotelial y la cifras de tensión arterial así como el perfil lipídico^{6,7}. Sin embargo, otros factores inherentes al trasplante como los efectos de la inmunosupresión y el rechazo del injerto podrían actuar en su contra al producir, los esteroides, disfunción endotelial, HTA, hiperlipidemia e intolerancia a la glucosa, o nefrotoxicidad, HTA, hiperlipidemia y toxicidad de las células B del páncreas los inhibidores de la calcineurina (Tacrolimus o Ciclosporina)⁸.

Está claramente demostrado que la mortalidad cardio-vascular (CV) en el trasplante renal (TR), aunque inferior a la de la población en diálisis, es superior a la de la población general⁹, siendo la principal causa de muerte con injerto funcionante^{10,11}. La DM como enfermedad primaria contribuye de forma im-

portante a este hecho¹¹. Los pacientes con DMT1 e IRC muestran un claro beneficio cuando reciben un TRP frente al TR aislado^{1,2,6}, con un menor porcentaje de pacientes hipertensos y de eventos cardiovasculares^{6,13}.

Con el fin de conocer las modificaciones en los factores clásicos de RCV hemos analizado la evolución de 9 pacientes antes (pre-TRP) y a los 6 meses (pos-TRP) de un TRP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre mayo de 2002 y mayo de 2003, se realizaron en nuestro centro un total de 10 TRP. Un paciente perdió el injerto pancreático precozmente y fue excluido del estudio. Las características clínicas de los 9 pacientes restantes y otros datos relacionados con el trasplante se muestran en la tabla I.

El doble TRP se realizó en todos los casos siguiendo la técnica quirúrgica habitual, con implantación de páncreas intra-peritoneal, derivación entérica y drenaje venoso sistémico (vasos ilíacos) y renal extra-peritoneal en fosa ilíaca izquierda. En todos se siguió el mismo protocolo inmunosupresor con Timoglobulina (7 dosis de 1,5 mg/kg/día modificándose en función del recuento linfocitario) recibiendo la primera dosis durante la cirugía tras 500 mg de metil-prednisolona (MP) y posteriormente tras 20 mg de MP, tacrolimus 0,1 mg/kg cada 12 horas para alcanzar niveles sanguíneos entre 8-12 ng/ml, MMF 2 g/día y esteroides (500 mg de MP el día del trasplante, 60 mg/día durante 6 días, y posteriormente Prednisona 20 mg día durante los 2 primeros meses y descenso hasta 5 mg día a los 6 meses del trasplante). En todos los casos se utilizó profilaxis antibiótica con vancomicina 1 g iv en quirófano (una sola dosis) más cefotaxima 1 g iv c/8 h durante tres

días; antifúngica con fluconazol 100 mg/día durante tres semanas y nistatina oral desde el inicio de la tolerancia oral hasta el alta; anti-citomegalovirus (CMV) con ganciclovir iv durante una semana, seguido de ganciclovir oral durante seis semanas en los pacientes de alto riesgo (donantes CMV [+] y receptor CMV [-]) y aciclovir oral en el resto y contra el *Pneumocystis Carinii* con cotrimoxazol 1 comprimido oral durante 6 meses.

Se determinaron parámetros del metabolismo glucídico (glucemia basal y HbA1C), metabolismo lipídico (colesterol total [CT], HDL colesterol [HDL-c], LDL colesterol [LDL-c], Triglicéridos [TG], Apo A y Apo B), peso y tensión arterial sistólica (TAs) y diastólica (TAd), pre-TRP y a los 6 meses del trasplante (pos-TRP). Las determinaciones pre-TRP se realizaron en una de las revisiones realizadas en nuestro centro para su inclusión en lista de espera para doble TRP entre 1 y 4 meses previamente a la realización del doble TRP. Como parte de la evaluación para inclusión en lista de espera, en todos los casos se realizó una eco-cardiografía de stress para descartar cardiopatía isquémica y arteriografía o angio-resonancia magnética de miembros inferiores para descartar lesiones estenóticas de vasos ilíacos. Otros datos como el peso e índice de masa corporal (IMC) y bioquímicos (creatinina plasmática y aclaramiento de creatinina) se analizaron mensualmente durante el seguimiento.

Se utilizó el test de Wilcoxon para la comparación de las variables continuas y el test de Fisher para comparar las variables dicotómicas.

RESULTADOS

Los 9 pacientes presentaban a los 6 meses una función renal normal (creatinina plasmática = $1,2 \pm 0,3$; aclaramiento de creatinina = 77 ± 21 ml/min), estando libres de insulina y sin tratamiento con estatinas.

La glucemia basal y HbA1c descendió de forma significativa a los 6 meses del estudio (figs. 1 y 2). El número de pacientes que pre-TRP presentaban una HbA1c superior al 5% era de nueve (100%) frente a tres (33%) pos-TRP ($p < 0,004$) y superior al 7% era de siete (78%) pre-TRP frente a ninguno (0%) pos-TRP ($p < 0,001$) (fig. 2). Aunque el IMC aumentó (23 ± 2 vs 25 ± 3 kg/m²; $p < 0,05$), los TG descendieron de forma significativa (130 ± 51 vs 88 ± 33 mg/dl; $p < 0,05$) mientras que el CT, HDL-c, LDL-c, ApoA y ApoB no mostraron diferencias (tabla II). Pre-TRP dos pacientes (22%) presentaban un LDL-c superior a 100 mg/dl frente a tres (33%) pos-TRP ($p = NS$).

Tabla I. Datos generales de los pacientes del estudio

Edad receptor (años)	37 ± 8
Duración de la diabetes (años)	24 ± 5
Tipo de tratamiento sustitutivo	3 prediálisis / 5 HD / 1 DP
Edad donante (años)	25 ± 5
Incompatibilidades HLA-A-B-DR	5 ± 0,7 (4-6)
Tasa de anticuerpos anti-HLA (%)	0
TIF páncreas (horas)	7,3 ± 0,9
TIF renal (horas)	9,4 ± 0,8
Tratamiento con estatinas pre-TRP sí / no	8/1
Tratamiento hipotensor pre-TRP sí / no	9/0
Nº fármacos hipotensores	2,2 ± 0,9
Función renal inmediata pos-TRP (%)	100
Pacientes con rechazo agudo	2/9

HD = hemodiálisis; DP = Diálisis peritoneal; TIF = tiempo de isquemia fría.

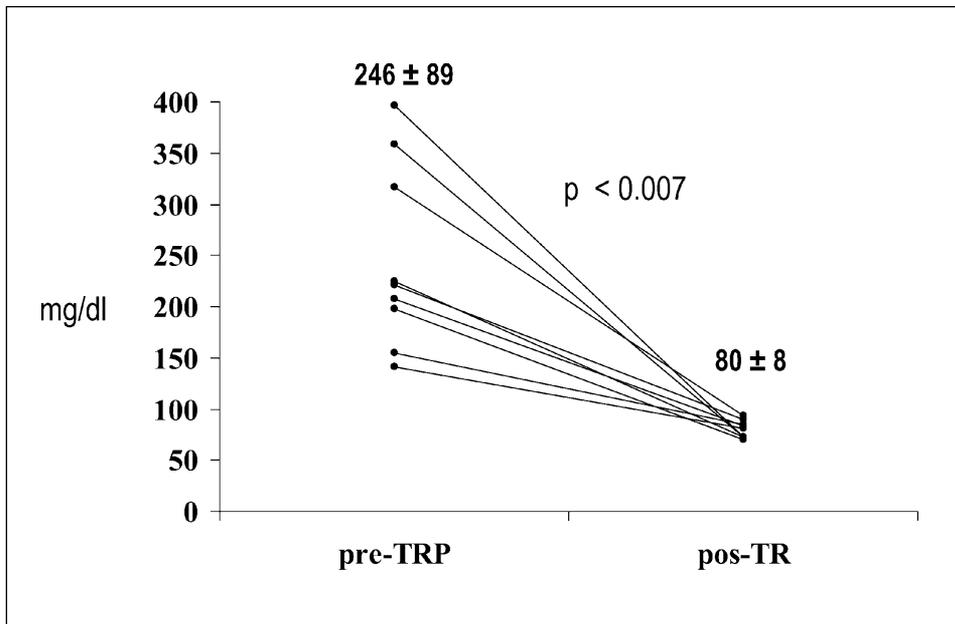


Fig. 1.—Evolución de las cifras de glucosa plasmática en ayunas antes (pre-TRP) y a los 6 meses de seguimiento (pos-TRP) del trasplante reno-pancreático.

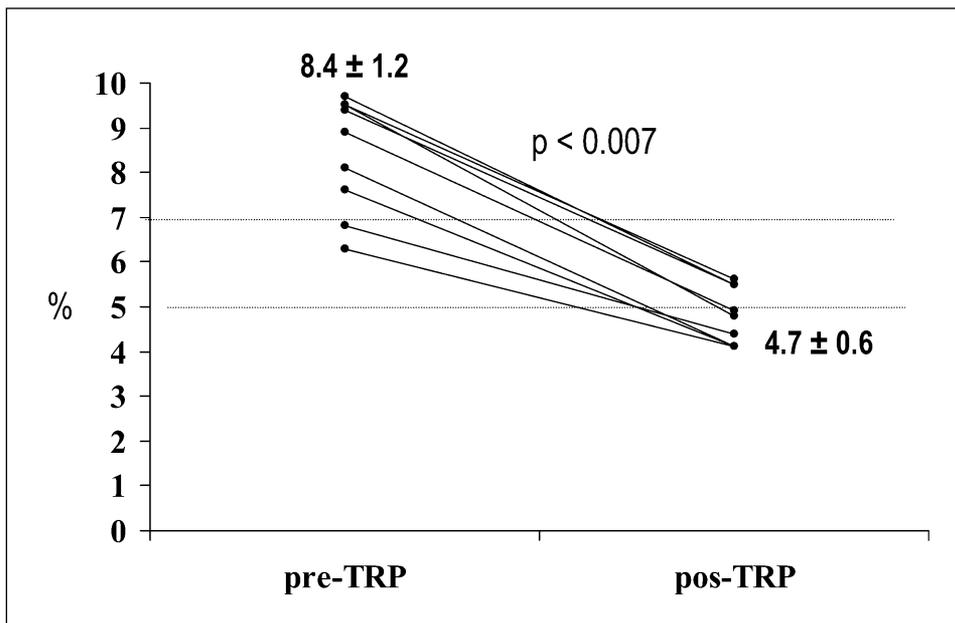


Fig. 2.—Evolución de los valores de HbA1c antes (pre-TRP) y a los 6 meses de seguimiento (pos-TRP) del trasplante reno-pancreático.

La tensión arterial descendió de forma significativa al final del seguimiento (fig. 3). Mientras que pre-TRP todos los pacientes (100%) eran hipertensos (6 estadio I y 3 estadio II), pos-TRP sólo dos pacientes (22%) presentaban HTA, estadio I ($p < 0,001$) requiriendo tratamiento (1 fármaco). A pesar del tratamiento hipotensor pre-TRP, en ningún caso se consiguió alcanzar unas cifras de TAs y TAd $<$ a 130 y 80 mm Hg, mientras que pos-TRP cinco pacientes

(55,5%) mantuvieron cifras inferiores a estos valores ($p < 0,01$).

DISCUSIÓN

El paciente con DM e IRC presenta una alta mortalidad CV debido a diversos factores como la enfermedad primaria, el ambiente urémico, la sobrecarga volumétrica, la HTA y la dislipemia.

Tabla II. Evolución de los lípidos y el IMC en el seguimiento del estudio

	PreTRP	PosTRP	p
Colesterol total (mg/dl)	189 ± 63	175 ± 37	NS
HDL-colesterol (mg/dl)	63 ± 16	59 ± 12	NS
LDL-colesterol (mg/dl)	89 ± 47	99 ± 27	NS
Triglicéridos (mg/dl)	130 ± 51	88 ± 33	< 0,05
ApoA (mg/dl)	150 ± 24	138 ± 39	NS
ApoB (mg/dl)	88 ± 37	85 ± 37	NS
IMC (kg/m ²)	23 ± 2	25 ± 3	< 0,05

Datos expresados como media ± desviación estándar. NS = no significativo.

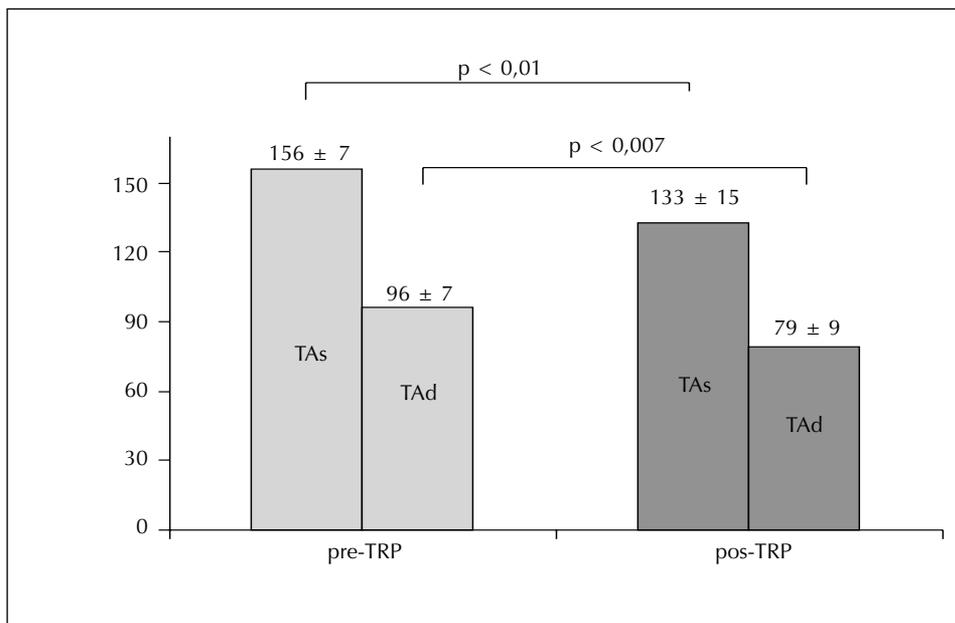


Fig. 3.—Evolución de la Tensión arterial sistólica (TAs) y diastólica (TAd) antes (pre-TRP) y a los 6 meses de seguimiento (pos-TRP) del trasplante reno-pancreático.

En el presente estudio 9 de 10 pacientes con DMT1 e IRC que recibieron un doble TRP presentaron, a los 6 meses de seguimiento, un funcionamiento normal de ambos injertos, incluyendo una buena función renal, y valores de glucemia y HbA1c normales. Asimismo se logró un adecuado perfil lipídico y descenso significativo de la TA.

La enfermedad renal crónica, definida como una filtrado glomerular renal (FGR) inferior a 60 ml/minuto, es un factor independiente de RCV¹⁴. Un FGR inferior a 60 ml/minuto aumenta, de forma independiente, el riesgo de muerte de origen CV en un 16%, alcanzando el 30% cuando el FGR es inferior a 30 ml/minuto^{4,14}. Si bien el paciente trasplantado renal presenta una mortalidad CV superior a la población general ajustada por edad, ésta es inferior a la del paciente en diálisis⁹. Aunque el tiempo de se-

guimiento del presente estudio fue de sólo 6 meses, ocho de los nueve pacientes presentaban un FGR superior a 60 ml/minuto. Teniendo en cuenta que los receptores recibieron un injerto renal de donante joven, presentaron función renal inmediata en todos los casos y presentaron una baja incidencia de rechazo agudo, es de esperar una escasa incidencia de nefropatía crónica del injerto, y una larga supervivencia del injerto renal a largo plazo.

La normalización de la glucemia y HbA1c es otro factor que puede influir en la mejor supervivencia del paciente con DMT1 e IRC que recibe un TRP frente al que recibe un trasplante renal (TR) o permanece en diálisis^{1,2}. En este sentido varios estudios han mostrado en estos pacientes un mayor control de los factores clásicos de RCV, mejoría de la función endotelial y del ventrículo izquierdo con el TRP

frente al TR^{6,7,13,15}. El efecto beneficioso del control glucémico sobre diversos factores de RCV y mejoría en la función miocárdica se ha observado, igualmente, en pacientes con DMT1 sin afectación renal que recibieron un trasplante de páncreas aislado¹⁶.

Si bien la relación entre el control glucémico y la enfermedad macrovascular en la DM es controvertido, Knaw y cols.⁵ comprobaron recientemente en una amplia población de varones diabéticos mayores de 45 años, un aumento en la mortalidad CV de un 28% por cada incremento en la HbA1c del 1%, independientemente de otros factores como la edad, TA, colesterol total, IMC y hábito de fumar. La menor tasa de mortalidad se encontró en aquellos pacientes con HbA1c inferior al 5%. Así mismo en pacientes jóvenes con DMT1 (DCCT), se ha observado una tendencia al descenso en los eventos CV, cuando eran sometidos a terapia intensiva con insulina y se conseguía un mejor control glucémico y HbA1c más bajas. En dicho estudio la progresión de la retinopatía era mínima con una HbA1c inferior al 7%¹⁷. Mas recientemente en el seguimiento de dicho estudio Nathan y cols.¹⁸ observaron una menor progresión del engrosamiento de la íntima-media carotídea medida por ultrasonografía, como marcador de afectación macrovascular en los pacientes con terapia intensiva con insulina. Este marcador se correlacionó con la HbA1c y otros factores como la edad, la TA sistólica y la relación LDLc/HDLc. En el presente estudio un descenso de la HbA1c por debajo del 7% se consiguió en todos los casos y por debajo del 5% en el 67% de los casos lo que asociado a un mejor control de otros factores de riesgo, reducirá probablemente la progresión de la retinopatía y la enfermedad macrovascular. Sin embargo, el efecto de la HbA1c sobre el RCV en el paciente trasplantado requiere amplios estudios y mayor seguimiento.

En el presente estudio todos los pacientes mantuvieron un adecuado control lipídico sin necesidad de estatinas. Los valores recomendados de LDL-c para el paciente con DM (< 100 mg/dl)³ se obtuvieron en 6 de los 9 pacientes tras el TRP y en todos los casos los triglicéridos descendieron de forma significativa. Está aceptado que la hiperlipemia incrementa la enfermedad CV en el paciente trasplantado, aunque su exacta relación no está totalmente determinada en esta población¹⁹. Por otro lado, el uso de estatinas tras el TR, mejora la supervivencia del paciente independientemente de otros factores de riesgo. Cosio y cols., tras controlar diversos factores como la edad y el nivel de colesterol, observan una reducción en la mortalidad de un 24% con el uso de este fármaco²⁰, no quedando claro si el

efecto de las estatinas sobre la mortalidad es independiente del control lipídico. Es necesario un seguimiento más largo en el paciente con TRP para evaluar el efecto de las estatinas y las cifras de LDL-colesterol límites para reducir los eventos CV.

El efecto más acusado sobre las factores clásicos de RCV se apreció en el descenso de la TA tras el TRP. Este hallazgo ha sido descrito por La Roca y cols.⁷, que observaron en 23 pacientes con DMT1 e IRC una prevalencia de HTA pre-TRP del 100% frente al 39% a los 4 años de seguimiento. Es difícil saber si la baja prevalencia de HTA en nuestro estudio se debe a la normalización de la función endotelial o al efecto de recibir injertos de donantes jóvenes con tiempos de isquemia cortos, o están implicados otros factores relacionados con el control glucémico. En cualquier caso, el mejor control de la TA puede influir en la optimización de la arquitectura miocárdica y el remodelado vascular, y a la larga, en la mejor supervivencia de estos pacientes tras el doble TRP.

En resumen estos datos sugieren que a corto plazo el TRP mejora algunos de los factores de RCV lo que pudiera traducirse en una optimización del pronóstico a más largo plazo. Otros factores de riesgo emergentes y una valoración individualizada del RCV debe ser utilizada en el seguimiento de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, Pirsch JD, Levenson GE, Heisey DM, Sollinger HW: Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 57: 2129-2135, 2000.
2. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, Wolfe RA, Port FK, Agodoa L, Kaufman DB, Kaplan B: The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long term patient survival. *Transplantation* 71: 82-90, 2001.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2496, 2001.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Blak HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ: National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 289: 2560-72, 2003.
5. Khaw KT, Wareham N, Luben R, Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 322: 1-6, 2001.

6. Fiorina P, La Roca E, Venturini M, Minicucci F, Fermo I, Paroni R, D'Angelo A, Sblendido M, Di Carlo V, Cristallo M, Del Maschio A, Pozza G, Secchi A: Effects of Kidney-Pancreas Transplantation on Atherosclerotic Risk Factors and Endotelial Function in Patients with Uremia and Type 1 Diabetes. *Diabetes* 50: 496-501, 2001.
7. La Roca E, Fiorina P, Di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Poza G, Sechi A: Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation *Kidney Int* 60: 1964-1971, 2001.
8. Boots JM, Christiaans MH, Van Hooff JP: Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 64: 2047-73, 2004.
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Cardiovascular disease in chronic renal disease. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Supl. 3): S112-S119, 1998.
10. Dimeny EM: Cardiovascular disease after renal transplantation. *Kidney Int* 61: S78-S84, 2002.
11. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Agodoa LY, Leavey SF, Leitchman A, Young EW, Port FK: Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 57: 307-313, 2000.
12. Gill JS, Pereira BJG: Death in the first year after transplantation: implications for patients on the transplant waiting list. *Transplantation* 75: 113-117, 2003.
13. La Roca E, Fiorina P, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Castoldi R, Bianchi G, Di Carlo V, Pozza G, Sechi A: Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant* 9: 929-932, 2000.
14. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154-2169, 2003.
15. Biesenbalch G, Margreiter R, Königsrainer A, Bösmüller C, Janko O, Brücke P, Gross C, Zazgornik J: Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia* 42: 231-234, 2000.
16. Copelli A, Giannarelli R, Mariotti R, Rondinini L, Fossati N, Vistoli F, Aragona M, Rizzo G, Boggi U, Mosca F, Del Prato F, Marchetti P: Pancreas transplant alone determines early improvement of cardiovascular risk factors and cardiac function in Type 1 diabetic patients. *Transplantation* 76: 974-976, 2003.
17. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression on Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
18. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, Orchard T, Brillon DJ, Backlund JY, O'Leary DH, Genuth S: The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Intensive Diabetes Therapy and Carotid Intima-Media Thickness in Type 1 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 348: 2294-1303, 2003.
19. Moore R, Hernández D, Valentine H: Calcineurin Inhibitors and Post-Transplant Hyperlipaemias. *Drug Safety* 24: 755-766, 2001.
20. Cosio FG, Pesavento TE, Pelletier RP, Henry M, Ferguson RM, Kim S, Lemeshow S: Patient Survival After Kidney Transplantation III: the Effects of Statins. *Am J Kidney Dis* 40: 638-643, 2002.