

# Pankreas Adacık Transplantasyonu Çalışmalarındaki Son Durum

## Current Status of Pancreatic Islet Transplantation Studies

### Öz

Tip 1 diabetes mellitus, sıklığı tüm dünyada giderek artan, pankreas beta-hücrelerinin yıkımı sonucu oluşan bir hastalıktır. Günümüzde tip 1 diyabet yaygın tedavisi çoklu insülin enjeksiyonudur. Ancak bu tedavi rejimi fizyolojik insülin aktivitesini tam olarak taklit edemediğinden diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarından korunmak mümkün görünmemektedir. Bu nedenle beta-hücre replasman tedavisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Solid pankreas transplantasyonu, uzun dönem immüsupresif tedavi gereksinimi ve organ rejeksiyon riskinin yanı sıra invaziv bir cerrahi girişimdir. Bu nedenle adacık hücre nakli daha ideal bir tedavi rejimi olarak düşünülse de iki yöntemde de yeterli kadavra bulmaktaki güçlükler diğer beta-hücre replasman tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Bunlar arasında ksenotransplantasyon, enkapsülasyon ve kök hücre tedavileri bulunmaktadır. Her tedavi seçeneğinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, adacık hücre transplantasyonu ve beta-hücre replasman tedavi seçeneklerinden bahsetmek ve güncel gelişmeleri gözden geçirmektir.

### Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a disease that occurs increasing in frequency around the world, resulting in the destruction of pancreatic beta-cells. Currently, the treatment of type 1 diabetes mellitus is multiple insulin injection, but it does not seem possible to get rid of the acute and chronic complications of diabetes because the regimen can not exactly mimic physiological insulin activity. For this reason, beta-cell replacement therapy is being studied. Solid pancreas transplantation is an invasive surgical procedure as well as the need for long-term immunosuppressive treatment and the risk of organ rejection. For this reason, although islet cell transplantation is considered as a more ideal treatment regimen, the difficulties of finding adequate cadaver in applying for both methods, other beta-cell replacement therapy options into consideration. These include xenotransplantation, encapsulation, and stem cell treatments. Each treatment option has its own advantages and disadvantages. The aim of this study is to talk about islet cell transplantation and beta-cell replacement therapy options and to monitor current developments.

Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM), otoimmün veya idiyopatik beta-hücre harabiyetine bağlı, pankreasın yeterli oranda insülin üretmediği destrüktif bir hastalıktır. Eksojen insülin tedavisindeki gelişmelere rağmen hastaların bir kısmında diyabetin akut ve kronik komplikasyonları önlenememektedir. Bu tip hastalarda komplikasyonların azaltılması için beta- hücre replasman tedavi rejimleri üzerine çalışmalar sürmektedir.

### Pankreas Transplantasyonu

Pankreas transplantasyonu için deneysel hayvan çalışmaları 1890'lı yıllarda başlamıştır. İlk insan deneyi ise 1893 yılında diyabetik bir çocuğun cilt altına pankreas do-

Uzm. Dr. Cem Onur KIRACI,  
Yrd. Doç. Dr. Süleyman BALDANE,  
Doç. Dr. Levent KEBAPÇILAR,  
Doç. Dr. Süleyman Hilmi İPEKÇİ  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim  
Dalı

#### Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç  
Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim  
Dalı, Konya

Tel/phone: +90 332 224 46 92

E-mail:sipekci@gmail.com

#### Anahtar Kelimeler:

adacık hücre  
transplantasyonu,  
pankreas  
transplantasyonu, tip 1  
diabetes mellitus

#### Keywords:

islet cell transplantation,  
pancreas transplantation,  
type 1 diabetes mellitus

Geliş Tarihi - Received

14/02/2017

Kabul Tarihi - Accepted

12/03/2017

kusu yerleştirilerek yapılmış ancak hasta 3 gün sonra diyabetik ketoasidoz nedeniyle ölmüştür (1). İlk başarılı pankreas nakli ise 1966 yılında Minnesota Üniversitesinde, 3 yıl öncesinde böbrek nakli yapılan bir hastada gerçekleştirilmiştir (2). Sonraki yıllarda pankreas nakli üzerine gelişmeler inefektif immüsupresyon ve cerrahi komplikasyonlar nedeniyle yavaş ilerlemiştir. İlk cerrahi prosedürlerde pankreasın ekzokrin sekresyonlarını mesaneye direne ettirerek graft fonksiyonlarının idrar amilazı ile değerlendirilmesi planlanmıştır. Ancak bu yöntem, kimyasal üretritten, stenoz ve perforasyona kadar birçok komplikasyona sebep olmuştur (3). Siklosporinin immüsupresif rejimde kullanılmaya başlanması ve cerrahi sırasında mesane direnağı yerine enterik drenaj yöntemi kullanılması ile daha başarılı sonuçlar elde edilmeye başlandı (4). Günümüzde 4 farklı pankreas transplantasyonu tipi uygulanmaktadır:

- 1) Yalnızca pankreas nakli: Özellikle sık ve ciddi hipoglisemi atakları geçiren, hipoglisemi duyarlılığı olan, hayat kalitesi bozulmuş T1DM hastalarında uygulanmaktadır. Glomeruler filtrasyon hızı 80-100 mL/dk/1.73 m<sup>2</sup> olan hastaların böbrek nakli ihtiyacı olması beklenmektedir (5).
- 2) Eş zamanlı pankreas- böbrek nakli: Organlar aynı kavadradan alınır. Şu anki endikasyonu son dönem böbrek yetmezliğinde olan veya 6 ay içinde diyaliz ihtiyacı olacak olan T1DM hastalarıdır.
- 3) Böbrek nakli sonrası pankreas nakli: Daha önceden canlı veya kavadradan böbrek nakli yapılan hastaya kavadradan pankreas nakli yapılmasıdır.
- 4) Eş zamanlı kavadradan pankreas ve canlı vericiden böbrek nakli: Bekleme süresindeki kısalmadan dolayı eş zamanlı pankreas-böbrek nakli için bekleyen hastalara göre bu hastalarda diyabetik komplikasyonların daha az görüldüğü gösterilmiştir (6).

Eş zamanlı pankreas-böbrek nakli yapılan hastaların yaşam süresinde ve hayat kalitesinde belirgin bir iyileşme görülmektedir (7). Ancak sadece pankreas nakli veya böbrek nakli sonrası pankreas nakli yapılan hastaların hayat kalitesinde iyileşme ve metabolik etkiler üzerinde faydası olduğu gösterilmesine rağmen, yaşam süresi açısından beklenen sonuçlara ulaşılmamıştır (8,9). Bundan dolayı yalnızca pankreas veya adacık hücre transplantasyonu ile eş zamanlı pankreas-böbrek veya adacık hücre-böbrek transplantasyonu verilerini farklı kategorilerde değerlendirmek gerekir.

### **Adacık Allotransplantasyonu**

Adacık hücre transplantasyonu ilk olarak 1972 yılında diyabetik rat modelleri üzerinde çalışılarak öglisemi sağlanmıştır (10). 1973 yılında adacık hücrelerinin implantasyonunun en uygun olduğu yerin karaciğer portal veni olduğu gösterilmiş ve 1990 yılında ilk kez diyabetik bir hastada insülin-bağımsız hastalık dönemi sağlayan adacık hücre nakli gerçekleştirilmiştir (11,12).

Pankreas adacık hücre transplantasyonu, insülin ile tedavi edilen diyabetiklerde ciddi ve sık hipoglisemi atağı (son 2 yılda ikiden çok ciddi hipoglisemi olayının varlığı) olması durumunda, diabetolog tarafından diyabetten kaynaklanan hipoglisemi, hipoglisemi duyarlılığı veya yaşam kalitesinin önemli ölçüde bozulmasının tespiti ile endikasyonu olan bir tedavi şeklidir (13). Pankreas transplantasyonunda olduğu gibi hastanın böbrek fonksiyonlarına göre sadece adacık hücre transplantasyonu yapılacağı gibi böbrek ile eş zamanlı olarak da yapılabilir (14).

2000 yılında yayınlanan Edmonton protokolü adacık hücre transplantasyonu için bir dönüm noktası özelliği taşımaktadır (15). Yapılan çalışmada protokolün uygulandığı 7 hastada da 1 yıl insülin-bağımsız öglisemi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma öncekilerden 4 özelliği ile ayrılmaktadır. Bu özellikler; immüsupresyon tedavisinin steroidsiz olarak sirolimus, düşük doz takrolimus ve daklizumab kullanılarak uygulanması; önceki çalışmalarda uygulanan kilogram başına 6000 adacık hücrenin tek seferde infüzyonu yerine, kilogram başına 10000 adacık hücrenin birkaç hafta aryla verilmesi; izolasyon ve pürifikasyon metodunun değiştirilerek adacık hücrelerinin ksenoproteinlere maruziyetinin minimuma indirilmesi ve önceden uygulanan infüzyon öncesinde birkaç gün boyunca hücrelerin kültür ortamında bekletilmesi yerine 13 saatten kısa sürede soğuk zincirle adacık hücrelerinin saklanarak infüzyon yapılmasıdır. 2001 yılında aynı grubun yayınladığı çalışmada 10 aylık takip sonunda adacık hücre transplantasyonu yapılan 12 hastanın 11'inde insülin ihtiyacının azaldığı veya olmadığı (4 hastada normal glikoz toleransı, 5 hastada bozulmuş glikoz toleransı ve 3 hastada diyabet) gösterilmiştir (16).

Allojenik transplantasyon yapılan hastaların uzun dönem immüsupresif tedavi alması gerekmektedir. Bu durum uygulanan immüsupresyonun yan etkileri ve T1DM'nin akut ve kronik komplikasyonları arasında bir kar-zarar hesabı yapma zorunluluğu getirmektedir. Kalsinörin inhibitörü takrolimus, solid organ nakillerinde yaygın olarak kullanılan potent bir immüsupresif ajandır. Ancak bu ajanın özellikle sadece adacık hücre transplantasyonu yapılan T1DM hastalarında nefrotoksik olması, ayrıca diyabetojenik özelliği nedeniyle yeni immüsupresif rejimler geliştirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur (17). Edmonton protokolünde ilk olarak takrolimus dozunu %50 azaltarak tedaviye mTOR inhibitörü sirolimus eklenmiş ve steroid tedavisi protokolden çıkarılmıştır (15). Sonraki çalışmalarda tedavi rejimine aktif T hücreleri hedef alan anti-CD3 antikor veya T hücre azaltıcı antikor+TNF alfa inhibitörleri ile 5 yıllık insülin-bağımsız yaşam süresi oranlarının arttığı gösterilmiştir (18).

Bireyselleştirilmiş indüksiyon ve idame tedavi rejimleri ile 5 yıllık insülin-bağımsız yaşam sürelerinin %50 oranına kadar çıkmasıyla, adacık hücre naklinin T1DM'nin mikrovasküler komplikasyonlar üzerine pozitif etkileri de gösterilmektedir (19).

Önceki dönemlerde nakillerin başarı oranını, insülin-bağımsız hastalık süresi, A1c'nin %6.5'in altında olması ve C-peptid düzeyinin 0.3'ün üzerinde olması olarak değerlendirilmekteydi. Bazı araştırmalar bu hedeflere ulaşılmasa da nakil yapılan hastalarda ciddi hipoglisemi sıklığının azaldığını göstererek birincil hedeflerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini savunmuştur (20). 2015 yılında yayımlanan Ortak Adacık Transplantasyonu Veri Tabanı raporlarında sonlanım noktaları şu şekilde düzenlendi (21).

#### Primer Sonlanım Noktaları

- 1) İnsülin bağımsız hastalık süresi (14 günden uzun süre insülin ihtiyacı olmaması)
- 2) A1c düzeyinin %6,5'in altında olması
- 3) C-peptid düzeyinin 0,5 ng/mL'nin üzerinde olması
- 4) Ciddi hipoglisemi sıklığı
- 5) Tam adacık nakil başarısızlığı (açlık C-peptid düzeyinin 0,3 ng/mL'nin altında olması)

#### Sekonder Sonlanım Noktaları

- 1) Ortalama günlük insülin dozu ve bazal insülin düzeyleri
- 2) Açlık plazma glukozu
- 3) Diyabet komplikasyonları ve majör organ disfonksiyonu
- 4) Metabolik testler
- 5) Yan etkiler

2016 yılında yayımlanan Ortak Adacık Transplantasyonu Veri Tabanı kayıtlarına göre, 1999 ve 2013 yılları arasında 1011 hastaya adacık hücre transplantasyonu yapılmıştır (21). Hastaların çoğuna sadece adacık hücre nakli yapılırken, 192 tanesine eş zamanlı veya öncesinde böbrek nakli de yapılmıştır. Yayımlanan rapora göre hastaların %50'sinde 1 yılın sonunda insülin-bağımsız öglisemi sağlanmıştır. TNF-alfa inhibitörü içeren immünsupresif tedavi rejimlerinde 5 yılın sonunda insülin-bağımsız hastalık döneminin %50-60 oranında olduğu bildirilmiştir (22). Bu oranlar sade-

ce pankreas nakli yapılan hastalarla benzer oranlarda olduğu görülmektedir (22,23). Başarı oranı günümüzde benzer oranlarda olsa da pankreas ve adacık hücre nakillerinin bazı avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır (Tablo 1) (24).

Ortak Adacık Transplantasyonu Veri Tabanı raporuna göre nakil sonrası başarı şansını arttıran bazı faktörler belirlenmiştir; 1) hasta yaşının 35 ve üzerinde olması, 2) transplant öncesi hastanın trigliserit, LDL ve VLDL düzeylerinin düşük olması, 3) transplant öncesi insülin kullanım sıklığının az olması, 4) nakledilen adacık hücrelerinin fonksiyon kaybından sonra bile kan şekeri kontrolünü iyileştirmesi ve insülin ihtiyacını azaltması (25).

#### Adacık Enkapsülasyonu

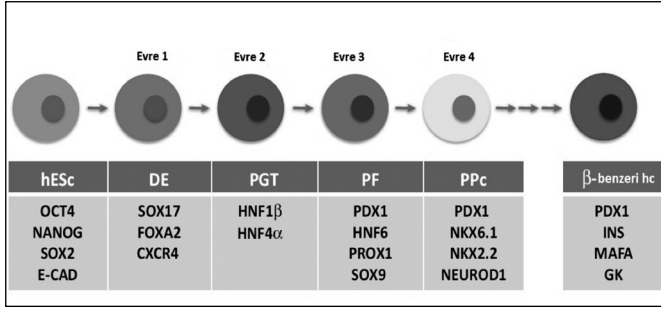
Adacık allotransplantasyonu üzerine ümit verici çalışmalar olmasına rağmen, henüz standart bir immünsupresif rejimin bulunmaması, akut ve kronik immün reaksiyonların görülmesi, uzun süreli immünsupresif tedavi ihtiyacı olması ve bunlara rağmen beklenen başarı oranının sağlanamaması, farklı tekniklerin gelişmesi gerektiğini düşündürmüştür (26). Bundan dolayı enkapsülasyon fikri ortaya atılmıştır. Mikro ve makro-enkapsülasyon teknolojisi, immün hücreler (7 µm) ve antikorlar (150-900 kDa) gibi yüksek molekül ağırlıklı immün sistem komponentlerinin mekanizma içerisine girişine izin vermezken, düşük molekül ağırlık oksijen, insülin (6 kDa), besinler ve hormonların geçişine izin veren bir sistemdir (27).

#### Pankreatik Adacık Hücreler İçin 4 Farklı Enkapsülasyon Teknolojisi Üzerinde Çalışılmaktadır

- 1) Çok sayıda adacık hücreyi içine alan makroenkapsülasyon
- 2) Birkaç adacık hücrenin yerleştirildiği mikroenkapsülasyon
- 3) Her bir adacık hücreyi ayrı ayrı çevreleyen yapısal kılıflar
- 4) Nanoenkapsülasyon (26).

**Tablo 1.** Pankreas ve adacık hücre naklinin transplantasyon sonrası avantaj ve dezavantajları (24. kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

	Avantajlar	Dezavantajlar
<b>Pankreas</b>	Hızlı glisemik kontrol	Yüksek perioperatif morbidite
	Rejeksiyon tanısı için biyopsi yapılabilir	Biyopsiye bağlı komplikasyon riski
	Uzun dönem fonksiyonunu koruyabilme	Ekzokrin pankreas komplikasyonları
		Geç cerrahi komplikasyonlar
		Yüksek komplikasyon tedavi maliyeti
		Rejeksiyon tanısı koyulması güç
<b>Adacık Hücre</b>	Düşük morbidite	Birden fazla infuzyon ihtiyacı olması
	Düşük mortalite	Eksojen insülin desteği gerekebilir
	Benzer insülin bağımsız yaşam oranı	Maliyeti yüksek



**Şekil 1.** Pluripotent kök hücrelerin diferansiyasyonu ve gerekli transkripsiyon faktörleri: insan embriyonik kök hücresi (hESc), definitif endoderm (DE), primitif “gut” tüp (PGT), posterior “for-gut” (PF), pankreatik progenitör hücre (PPc), hücre (hc), (37).

### Ksenotransplantasyon

Pankreas ve adacık hücre nakli için yeterli sayıda verici bulmak zor olduğu için domuz adacık hücrelerinin kullanılabilmesi düşünülmüştür. İlk ksenotransplantasyon çalışması 1994 yılında daha önce böbrek nakli gerçekleştirilmiş 10 T1DM hastası üzerinde yapılmıştır (28). 8 hastanın portal venine, 2 hastanın da böbrek kapsülü altına yapılan nakiller sonunda, portal vene nakil yapılan 4 hastanın idrarında 200-400 gün boyunca domuz C-peptidi saptandı. Böbrek kapsülüne nakil yapılan hastalara ise çalışma sonunda biyopsi yapıldı ve biyopsi örneğinde insülin ve glukagonun pozitif olarak boyandığı görüldü. Çalışma boyunca hastaların insülin ihtiyacında azalma görülmesi de domuz pankreas dokusunun nakil sonrası canlılığını koruyabildiğini göstermesi açısından önemliydi.

Hastaların uzun süre immünespresif tedavi almaması açısından domuz adacık hücrelerinin enkapsülasyonu fikri ortaya çıktı. Diyabetik maymunlara uygulanan mikroenkapsüle adacık hücre nakli sonrası maymunların 120-804 gün boyunca insülin-bağımsız olduğu ve kan şekerlerinin normal düzeyde seyrettiği görüldü (29). 2012 yılında yayınlanan çalışmada aljinat-poli-L-ornitin-aljinat ile enkapsülasyon yapılan domuz adacık hücrelerinin nakledildiği 7 T1DM hastasında belirgin bir yan etki gözlenmezken, 32 haftanın sonunda 5 hastada insülin ihtiyacı azaldı, 2 hastada ise insülin tedavisi kesildi (27).

2013 yılında yapılan bir çalışmada ise rat adacık hücreleri teflon kaplı bir makroenkapsülasyon teknolojisi ile domuzlara subkutan olarak yerleştirildi (30). Domuzlarda 3 ay boyunca immünespresif tedavi gereksinimi olmadan öglisemi sağlandığı, makroenkapsülasyon sisteminin iyi bir immün bariyer oluşturduğu ve yeterli oksijenizasyon sağladığı bildirildi.

Son zamanlarda yapılan bu çalışmalar, immünolojik mekanizmaların anlaşılması, genetik mühendisliğinin rutin pratiğe sağladığı katkı, medikal teknolojilerin gelişmesi ile pankreas ve adacık hücre ksenotransplantasyonu T1DM tedavisi açısından umut vadeden bir seçenek olarak görülmektedir (31).

### Kök Hücre Tedavileri

Kök hücreler, uzun süre özelleşmeden bölünebilme ve belirli fizyolojik ve çevresel koşullar sağlandığında birçok özelleşmiş hücreye farklılaşabilme yetenekleri olan hücrelerdir. Bu özelliklerinden dolayı kök hücreler T1DM ve diğer dejeneratif hastalıklar için en çok umut verici gelişmekte olan tedavi seçeneğidir. Pankreatik erişkin kök hücreleri, karaciğer endodermik hücrelerin diferansiyasyonu, mezodermal kök hücreler, hematopoetik kök hücreler gibi farklı tedavi seçenekleri üzerinde çalışmalar olsa da üzerinde en çok araştırma yapılan ve gelişme kaydedilen hücreler embriyonik kök (EK) hücrelerdir (32).

Kök hücre çeşitleri arasında sonsuz kendini yenileyebilme özelliği nedeniyle EK hücreler ön plana çıkmaktadır. EK hücreler ile ilk insan çalışmaları 1998 yılında yapılmaya başlanmıştır (33). 2001 yılındaki bir çalışmada kök hücrelerden insülin salgılayan beta-hücreler üretildiği gösterilse de birkaç yıl sonra bu hücrelerin nöroektodermal hücreler olduğu ve artefakt olarak insülin salınımı olduğu anlaşılmıştır (34). Bundan sonraki çalışmalar EK hücrelerin önce matür endoderm tabakasına, sonra sırasıyla pankreatik progenitör hücreler ve insülin salgılayan beta hücrelere dönüşümünü açığa kavuşturmak için yapılmıştır. 2006 yılında bu dönüşümün yolları ortaya çıkarılıp insülin salgılayan hücreler elde edilse de bu hücrelerin glikoz stimülasyonuna yanıtı olmadığı gözlenmiştir (35). Pankreatik progenitör bir hücrenin Pdx1, Nkx6.1, Nkx2.2, Ptf1a ve Sox9 transkripsiyon faktörlerinin hepsini eksprese etmesi gerektiği ve bunlardan biri bile eksik olsa ortaya çıkan beta-hücresinin işlevsel olmadığı görülmüştür (Şekil 1) (36,37). 2014 yılında Pdx1 ve Nkx6.1 pozitif olan pankreatik progenitör hücrelerin diyabetik farelere transplantasyonu sonucunda, yüksek glikoz düzeylerinde C-peptid seviyelerinde artış gözlenmiştir (38).

### Adacık Ototransplantasyonu

Kronik pankreatit, hastaların hayat kalitesini etkileyen, narkotik analjezik veya cerrahi müdahale gerektirebilecek seviyede ağrıya sebep olabilen bir hastalıktır. Cerrahi tedavideki amaç ağrıyı azaltırken pankreas fonksiyonlarını mümkün olduğunca korumaktır (39). Öncelikli olarak minimal invazif endoskopik yöntemler, cerrahi safra yolu drenaj yöntemleri veya parsiyel rezeksiyon yöntemleri uygulanırsa da bazı hastalarda ağrı yeterince kesilmemekte veya tekrar ortaya çıkmaktadır (40). Bu tip hastalarda pankreatektomi uygulanmakta sonuç olarak iyatrojenik diyabet gelişmektedir (41). Bunu önlemek için rezeke edilen pankreas dokusundan adacık hücreler izole edilerek tekrar hastaya verilebilmektedir. Bu prosedür allojenik adacık hücre naklinden farklı olarak immünespresif tedavi gerektirmemektedir. Ancak deneyimli bir izolasyon ekibi gerektirdiğinden yalnızca bazı özelleşmiş merkezlerde adacık ototransplantasyonu yapılmaktadır. Minnesota Üniversitesinde otolog adacık transplantasyonu yapılan 409 vakanın 3 yıllık takibinde, hastaların %30'unun insülin ihtiyacı bulunmadığı,

%33'ünün insülin tedavisi ve kısmi graft fonksiyonları ile kan şekereğinin regüle seyrettiği, %37'sinin ise artan insülin ihtiyacı olduğu belirlenmiştir (42).

### Kaynaklar

1. Williams P. Notes on diabetes treated with extract and by grafts of sheep's pancreas. *Br Med J.* 1894;2:1303-4.
2. 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;6:827-37.
3. Hickey DP, Bakthavatsalam R, Bannon CA, O'Malley K, Corr J, Little DM. Urological complications of pancreatic transplantation. *J Urol.* 1997;157:2042-8.
4. 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.
5. Odorico JS, Voss B, Munoz DR. Kidney function after solitary pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:513-5.
6. Farney AC, Cho E, Schweitzer EJ. Simultaneous cadaver pancreas living-donor kidney transplantation: a new approach for the type 1 diabetic uremic patient. *Ann Surg.* 2000;232:696-703.
7. Israni AK, Skeans MA, Gustafson SK, Schnitzler MA, Wainright JL, Carrico RJ, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: Pancreas. *Am J Transplant.* 2014;14(Suppl 1):45-68.
8. Speight J, Reaney MD, Woodcock AJ, Smith RM, Shaw JA. Patient-reported outcomes following islet cell or pancreas transplantation (alone or after kidney) in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med.* 2010;27:812-22.
9. Kleinclauss F, Fauda M, Sutherland DER, Kleinclauss 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.
10. Ballinger WF, Lacy PE. Transplantation of intact pancreatic islets in rats. *Surgery.* 1972;175-86.
11. Kemp CB, Knight MJ, Scharp DW, Ballinger WF, Lacy PE. Effect of transplantation site on the results of pancreatic islet isografts in diabetic rats. *Diabetologia.* 1973;9:486-91.
12. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Falqui L, et al. Insulin independence after islet transplantation into type 1 diabetic patient. *Diabetes.* 1990;39:515-8.
13. Mittal S, Johnson P, Friend P. Pancreas Transplantation: Solid Organ and Islet. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4:a015610.
14. Bertuzzi F, Verzaro R, Provenzano V, Ricordi C. Brittle type 1 diabetes mellitus. *Curr Med Chem.* 2007;14:1739-44.
15. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000;343:230-8.
16. Ryan EA, Lakey JR, Rajotte RV, Korbutt GS, Kin T, Imes S, et al. Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol. *Diabetes.* 2001;50:710-9.
17. Shapiro AM. State of the Art of Clinical Islet Transplantation and Novel Protocols of Immunosuppression. *Curr Diab Rep.* 2011;11:345-54.
18. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2012;12:1576-83.
19. Thompson DM, Meloche M, Ao Z, Paty B, Keown P, Shapiro RJ, et al. Reduced progression of diabetic microvascular complications with islet cell transplantation compared with intensive medical therapy. *Transplantation.* 2011;91:373-8.
20. Gruessner RW, Gruessner AC. What defines success in pancreas and islet transplantation-insulin independence or prevention of hypoglycemia? A review. *Transplant Proc.* 2014;46:1898-9.
21. Collaborative Islet Transplantation Registry (CITR) Ninth Annual Report, 2016. (<http://www.citregistry.org/>).
22. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant.* 2012;12:1576-83.
23. Kandaswamy R, Skeans MA, Gustafson SK, Carrico RJ, Tyler KH, Israni AK, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: pancreas. *Am J Transplant.* 2015;15(Suppl 2):1-20.
24. Dunn TB, Kirchner V, Bellin MD. Beta-cell replacement therapy: current outcomes and future landscape. *Curr Opin Organ Transplant.* 2015;20:681-90.
25. Collaborative Islet Transplantation Registry (CITR) Seventh Annual Report, 2011. (<http://www.citregistry.org/>).
26. Yang HK, Yoon KH. Current status of encapsulated islet transplantation. *J Diabetes Complications.* 2015;29:737-43.
27. Dufrene D, Gianello P. Macro- or microencapsulation of pig islets to cure type 1 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6885-93.
28. Groth CG, Korsgren O, Tibell A, Tollema J, Möller E, Bolinder J, et al. Transplantation of porcine fetal pancreas to diabetic patients. *Lancet.* 1994;344:1402-4.
29. Sun Y, Ma X, Zhou D, Vacek I, Sun AM. Normalization of diabetes in spontaneously diabetic cynomolgus monkeys by xenografts of microencapsulated porcine islets without immunosuppression. *J Clin Invest.* 1996;98:1417-22.
30. Neufeld T, Ludwig B, Barkai U, Weir GC, Colton CK, Evron Y, et al. The efficacy of an immunisolating membrane system for islet xenotransplantation in minipigs. *PLoS One.* 2013;8:e70150.
31. Bottino R, Trucco M. Use of genetically-engineered pig donors in islet transplantation. *World J Transplant.* 2015;5:243-50.
32. Okere B, Lucaccioni L, Dominici M, Iughetti L. Cell therapies for pancreatic beta-cell replenishment. *Ital J Pediatr.* 2016;42:62.
33. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282:1145-7.
34. Hansson M, Tønning A, Frandsen U, Petri A, Rajagopal J, Englund MC, et al. Artificial insulin release from differentiated embryonic stem cells. *Diabetes.* 2004;53:2603-9.
35. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol.* 2006;24:1392-401.
36. Gittes GK. Developmental biology of the pancreas: a comprehensive review. *Dev Biol.* 2009;326:4-35.
37. Dominguez-Bendala J, Lanzoni G, Klein D, Álvarez-Cubela S, Pastori RL. The Human Endocrine Pancreas: New Insights on Replacement and Regeneration. *Trends Endocrinol Metab.* 2016;27:153-62.
38. Pagliuca FW, Millman JR, Gurtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al. Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro. *Cell.* 2014;159:428-39.
39. Andersen DK, Frey CF. The Evolution of the surgical treatment of chronic pancreatitis. *Ann Surg.* 2010;251:18-32.
40. Gachago C, Draganov P. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:3137-48.
41. Walsh RM, Saavedra JR, Lentz G, Guerron AD, Scheman J, Stevens T, et al. Improved quality of life following total pancreatectomy and auto-islet transplantation for chronic pancreatitis. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1469-77.
42. Sutherland DE, Radosevich DM, Bellin MD, Hering BJ, Beilman GJ, Dunn TB, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg.* 2012;214:409-26.