

Per-Ola Carlsson, leg läkare, docent, medicincentrum, Akademiska sjukhuset, Uppsala (*Per-Ola.Carlsson@medcellbiol.uu.se*)

Arne Andersson, professor i diabetesforskning

Magnus Johansson, leg apotekare, doktorand

Göran Mattsson, biomedicinsk analytiker, doktorand

Richard Olsson, examinerad läkare, doktorand

Leif Jansson, professor; samtliga vid institutionen för medicinsk cellbiologi, Uppsala universitet

Kraftig vaskulär dysfunktion påvisas i transplanterade langerhanska öar

■ Sedan tidigare är det känt att transplantation av isolerade langerhanska öar permanent kan bota experimentell diabetes hos försöksdjur [1]. Långtidsresultaten hos människor har varit dåliga, men påtagliga förbättringar har uppnåtts på senare tid. Införandet av det så kallade Edmonton-protokollet [2, 3], tidigare kommenterat i *Läkartidningen* [4], har inneburit något av ett paradigmskifte i dessa sammanhang och medfört att ötransplantationer har blivit ett relevant kliniskt alternativ i utvalda fall.

I Sverige har nyligen ett laboratorium för att isolera öar från human pankreas etablerats vid avdelningen för klinisk immunologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Klinisk tillämpning har påbörjats i ett nordiskt samarbetsprojekt omfattande centra i Sverige, Norge, Danmark och Finland.

Stort antal öar krävs

Trots de framsteg som gjorts krävs fortfarande ett förvånansvärt stort antal öar för att en transplantation skall lyckas. En människopankreas innehåller 1–2 miljoner öar, och för att en patient med diabetes skall botas krävs vanligen uppemot 1 miljon transplanterade öar. Detta skiljer sig från tidigare iakttagelser vid pankreaskirurgi, som antytt att endast 10–20 procent av normal betacellsmassa behövs för att förhindra uppkomst av hyperglykemi.

En orsak till att ett så stort antal öar går åt kan vara störningar i »engraftment«-processen.

Engraftment

Engraftment innebär transplantatets anpassning till implantationslokalen vad gäller revaskularisering, blodflödesreglering, reinnervation samt reorganisation av stroma och parenkymatösa celler [5] (Fakta 1). Baserat på våra tidigare studier av revaskulariseringen av transplanterade öar i experimentella system anser vi oss ha belägg för förekomsten av en vaskulär dysfunktion i graftet. De försök som hittills utförts på humana öar transplanterade i olika experimentella situationer talar för att detta gäller även för dessa.

SAMMANFATTAT

Trots de framsteg som nyligen gjorts vid transplantation av langerhanska öar krävs fortfarande ett förvånansvärt stort antal öar (≈1 miljon) för att bota en patient med typ 1-diabetes.

En orsak till detta kan vara störningar i »engraftment«-processen, dvs transplantatets anpassning till implantationslokalen vad gäller bl a revaskularisering och blodflödesreglering.

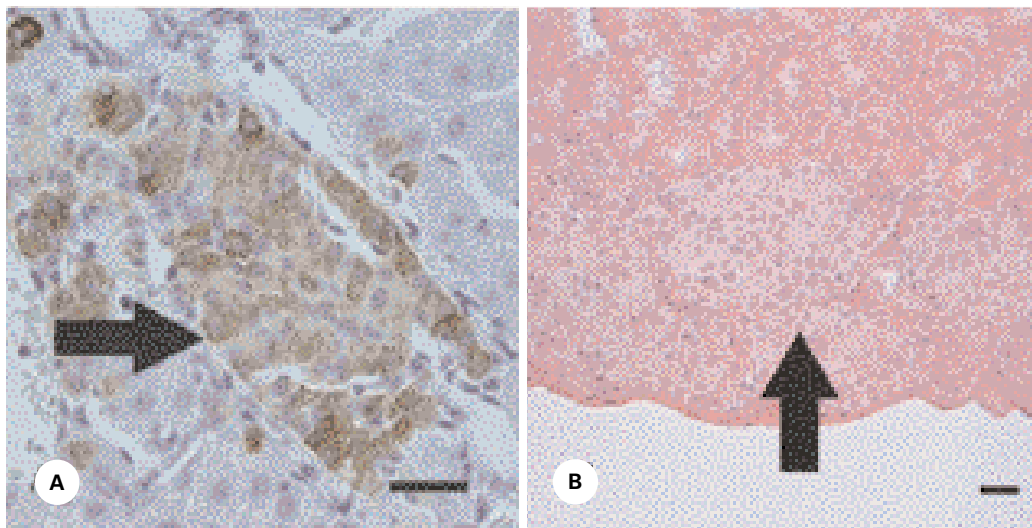
Endogena öar har ett rikt utvecklat kärlsystem med ett glomerulusliknande utseende. Vid transplantation av isolerade öar försvinner detta, och öarna behöver då ett nybildat blodkärlssystem.

Experimentella studier tyder på en bristfällig revaskularisering av transplanterade öar, resulterande i en kroniskt sänkt genomblödning och syresättning av vävnaden med metabola konsekvenser.

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

De endogena öarnas blodkärlssystem

De langerhanska öarnas blodkärlssystem har varit föremål för ett stort antal deskriptiva undersökningar [6]. Morfologiskt karakteriseras kärlsystemet av sitt glomerulusliknande utseende samt en högre kärldensitet än i resten av pankreas. Ökärlens utseende är beroende av öarnas storlek. Små öar (<50 mm) är direkt inkorporerade i samma kapillärnät som exokrina pankreas, medan större öar försörjs av separata arterioler. Det venösa dränaget sker dels via venoler direkt till stör-



Figur 1.
Ljuskroskopiska bilder av langerhanska öar (indikerade med pil) från mus syngent transplanterade intraportalt till levern (A) eller under vänster njurkapsel (B). Preparaten är färgade med hematoxylin och antikropp mot insulin (A) respektive med hematoxylin-eosin (B). Skalmarkering 25 μ m.

re vener, dels genom ett sk insulo-acinärt portasystem. Det sistnämndas omfattning är artberoende och förhållandevis välutvecklat hos människa [7, 8]. Portasystemet innebär att öarnas kapillärer dräneras via små venoler till kapillärplexa i exokrina pankreas. Detta ger en direkt trofisk effekt av öhormonerna på exokrina pankreas och har föreslagits vara en anledning till att öarna ligger utspridda i pankreas. Funktionellt karakteriseras öarnas blodkärl av hög permeabilitet, vilket möjliggör uttransporten av öhormoner [9, 10]. Ökapillärerna är dessutom vidare, och endotelet har tio gånger fler fenestrationer än det i exokrina kapillärer [10].

Vi har tidigare utfört ett stort antal undersökningar av blodflödesreglering avseende både öar i pankreas och transplanterade öar [9, 11]. Uppenbart är att öblodflödet regleras helt separat från blodperfusionen i resten av pankreas, och att såväl nervösa och hormonella som lokala reglermekanismer är av betydelse för att modulera öblodflödet efter aktuella metabola krav. Dessutom har det konstaterats att öarnas genomblödning är cirka fem till tio gånger högre än den till exokrina pankreas hos möss och råttor, motsvarande ca 6 ml/minut och gram vävnad. Ett uttryck för den låga vaskulära resistensen i öarna är att deras kapillärtryck uppgår till endast 3–4 mm Hg hos råttor och möss, vilket skall jämföras med 6–7 mm Hg i exokrina kapillärer [12].

Eftersom öarna efter transplantation blir funktionellt denerverade innebär det att den lokala blodflödesregleringen ökar i betydelse. Huruvida störningar av öarnas genomblödning kan påverka öarnas funktion är för närvarande oklart. Dock har studier av olika experimentella modeller för typ 2-diabetes och vid ökad funktionell belastning på öarna visat att öblodflödesstörningar och stegringar i ökapillärtryck i många fall är associerade med en störd öfunktion [9, 12]. Även i initialskedet av typ 1-diabetes ses i experimentella djurmodeller en förändrad ögenomblödning [13, 14].

Transplantation av langerhanska öar

Eftersom öarna normalt är utspridda i pankreas är det naturligt att tänka sig att de skall placeras där även vid transplantationer. Det skulle medföra fördelen att normala interaktioner med exokrina pankreas skulle kunna ske, samtidigt som de bildade hormonerna frisattes intraportalt och dränerades till levern. Problemen med ett sådant förfarande är dock uppenbara, särskilt med tanke på dels svårigheten att erhålla en spridning av öarna i pankreas, dels de komplikationsriskerna som är förenade med att sticka i denna körtel. Experimentellt kan detta ske på försöksdjur, men resultaten är inte bättre än

när andra implantationsorgan använts [15]. Därför görs nästan samtliga kliniska transplantationer genom att öarna injiceras intraportalt. Öarna emboliserar sedan i leverns portagrenar, varifrån de så småningom kan vandra ut i de vida sinusoiderna.

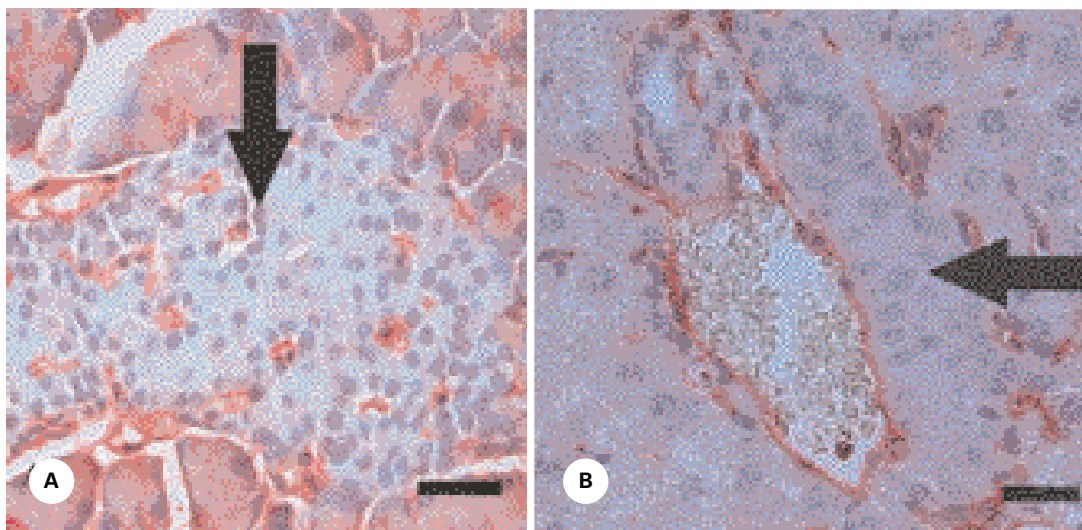
Fördelen med denna implantationslokal är att öarnas frisatta insulin direkt kan påverka de omkringliggande levercellerna. Dessutom har det förutsatts att portablodet med de från tarmen upptagna näringsämnen direkt kan påverka graffets betaceller. Nackdelen är att öarna, som nämnts ovan, fungerar som embolier. Trots detta har sällan någon allvarlig påverkan på portatryck eller leverprov noterats i efterföljandet till kliniska transplantationer.

Det bör dock noteras att genom att öarna emboliserar portagrenarna är det osannolikt att de genomspolas av portalt blod. I själva verket talar experimentella försök för att de revasculariseras till största delen av grenar från a hepatica, dvs de genomspolas av arteriellt blod från systemkretsloppet [16]. I ett fåtal fall har allvarigare komplikationer beskrivits i samband med portal ötransplantation, t ex leverblödning och intraportal trombos [3].

Experimentellt har intraportalt transplanterade öar inte använts i någon större utsträckning, eftersom möjligheterna att återfinna de transplanterade öarna är små. I stället har framför allt aggregerade öar transplanterade under njurkapseln använts i detta sammanhang (Figur 1). Fördelar är att transplattatet är lätt att återfinna och att det är lättare att bedöma hur stor del av transplattatet som överlevt. Det bör dock betonas att fynd i dessa experimentella system alltid bör konfirmeras för intraportalt implanterade öar. Skillnader föreligger bl a i förekomsten av en blodmedierad inflammatorisk reaktion som skadar öarna vid intraportal transplantation [17].

Isolering av langerhanska öar

För att kunna transplantera isolerade langerhanska öar måste de först isoleras från exokrina pankreas genom en kombination av mekaniska och enzymatiska faktorer [18, 19]. Isoleringsförfarandet innebär att både vaskulära och nervösa förbindelser med omgivningen bryts. När det gäller öarnas nerver har det påvisats att en del neuron tycks överleva isoleringsprocessen och till och med kan bidra till en initial reinnervation [20]. Även när det gäller blodkärlen förefaller kapillärendotel överleva isoleringsproceduren, och det finns troligen kvar även efter odling [Arber Maxhuni, Göran Mattsson, Per-Ola Carlsson, opubl data, 2002]. I det sistnämnda



Figur 2. Ljuskroskopiska bilder av endogena (A) och intraportalt transplanterade (B) langerhanska öar (indikerade med pil) från mus. Preparaten är färgade dels med lektinet Bandeiraea simplicifolia som märker in endotel, dels med hematoxylin. Transplantat studerat en månad efter implantation. Skalmarkering 25 µm.

fallet är det dock sannolikt att endotelet genomgår en dedifferentiering och därigenom blir svårt att morfologiskt identifiera.

Angiogenes efter ötransplantation

Revaskulariseringen av transplanterade öar har beskrivits i flera olika experimentella system. Det råder enighet om dels att de första blodkärlen kan ses redan efter tre dagar oavsett implantationsorgan, dels att ett fungerande kärlsystem behövs minst en vecka för att utvecklas [16, 21, 22].

I vad mån de ovan nämnda endotelcellerna i isolerade öar bidrar till revaskulariseringen är oklart. De flesta fynd talar för att endotelet i transplantatet bildas genom angiogenesstimulering av mottagarens blodkärl [23; se nedan]. En tolkning av hittills erhållna resultat är att färskisolerade öar troligen innehåller endotelceller som initialt kan underlätta utvecklingen av nya blodkärl. Efter odling förefaller det som om preformerade hålrum där kapillärerna funnits kvarstår och erbjuder en matrix för de inväxande kärlen. För denna tolkning talar återbildandet av en vaskulär arkitektur som påminner om den hos endogena öar [24].

Tidsförloppet med en revaskularisering under den första veckan efter implantationen av öar samt studier med in vivo-mikroskopi talar för att huvuddelen av kärlinväxten i ett ötransplantat sker genom att mottagarens blodkärl i implantationsorganet stimuleras till tillväxt, s k angiogenes [23]. Denna tillväxt av redan existerande kärl är den process för kärlnybildning som dominerar hos vuxna individer. Under senare år har angiogenes väckt stort intresse, antingen för att man vill stimulera den, t ex efter infarkter, eller för att man vill hämma den, framför allt för att förhindra tillväxten av maligna tumörer [jämför 25, 26]. Angiogenes styrs i första hand av att hypoxi uppkommer i celler eller cellaggregat som saknar tillräcklig blodförsörjning. Detta leder till aktiverandet av olika hypoxiberoende transkriptionsfaktorer som uppreglar produktionen av olika stressproteiner, »heat shock proteins«, som i sin tur skall hjälpa till att skydda cellerna under hypoxin [27].

Dessutom bildas ett flertal olika tillväxtfaktorer vars funktioner är att stimulera angiogenes. En av de viktigaste av dessa är »vascular endothelial growth factor« (VEGF), som spelar en nyckelroll vid angiogenes [28]. Det har visats att öar kan producera denna faktor både in vitro och efter transplantation [29, 30]. Försök att påverka öarnas revaskularisering med VEGF, »endothelial cell growth factor« eller »basic« eller »acidic fibroblast growth factor« har inte utmynnat i enty-

digt positiva resultat [31-34]. En anledning är sannolikt att den angiogenetiska processen är en komplex kaskadreaktion, där tillsats av endast en faktor inte förmår stimulera hela processen och/eller endast ger upphov till dysfunktionella blodkärl.

Detta är dock mycket omdiskuterat för närvarande, särskilt vid studier av revaskularisering efter olika typer av infarkter [jämför 25].

Normalt bildas de nya kärlen vid angiogenes genom s k »sprouting« från mikrocirkulationens kärl [35, 36]. En alternativ process är intussusceptiv tillväxt. Förenklat innebär det senare att vävnad växer in i blodkärl i stället för tvärtom [36]. Vid transplantation av öar från grisfoster har vi noterat intussusception [37], men det är ännu oklart om denna förekommer även efter transplantation av öar från vuxen donator.

Vi vill också nämna möjligheten att vaskulogenes kan förekomma. Denna skiljer sig från angiogenes genom att blodkärlen nybildas från odifferentierade angioblaster. Denna typ av kärlnybildning förekommer hos foster, men har på senare tid också kunnat påvisas parallellt med angiogenes hos vuxna [38]. Dess betydelse vid ötransplantationer är dock ännu oklar.

Mikrocirkulation och metabolism efter transplantation

Öarnas mikrocirkulation och metabolism efter transplantation sammanfattas i Fakta 2.

Initiala experimentella studier med mikrosfärer av blodflödet till öar planterade under njurkapseln visade en genomblödning av samma storleksordning som i endogen pankreas [39]. När vi sedan utförde motsvarande studier med en annan teknik, flödesmätning med laserdoppler, fann vi i stället ett blodflöde som var endast ca 50 procent av det i den omkringliggande njurbarken [40]. Njurbarken har ett blodflöde av samma storleksordning som endogena öar, vilket innebär att genomblödningen av de transplanterade öarna, när uppmätt med laserdopplertechnik, tycks vara klart lägre än den av endogena öar. Båda teknikerna är behäftade med olika felkällor, men vi bedömer laserdopplermätningarna som mer tillförlitliga, eftersom mikrosfärmätningar av blodflöden i njurbark lätt leder till en överskattning av blodflöden [41].

Våra fynd av en sänkt kärldensitet i de transplanterade öarna [42; se nedan] är också mer förenliga med de lägre blodflödesvärdena. Detta innebär således att öarnas normalt höga genomblödning är sänkt efter transplantation. Det bör dock

II Fakta 1

Fysiologiska skeenden vid engraftment av transplanterade langerhanska öar

Revaskularisering; blodkärl:

Tillväxt av endotelceller i transplantat
Angiogenes («sprouting», intussusception)

Cirkulatoriska förändringar:

Ändrad kärlanatomi
Förändrad endotelfunktion
Ökat kapillärtryck
Förändrat interstitiellt hydrostatiskt tryck

Reinnervering:

Inväxt från omgivande vävnad, vanligen längs blodkärl
Tillväxt av nervceller i transplantat

Stromaexpansion och/eller reorganisation

II Fakta 2

Schematisk uppställning avseende endogena och transplanterade langerhanska öar

Endogen ö:

Kapillärdensitet: 1 500/mm²
Blodflöde: 5–7 ml/minut x g
Kapillärtryck: 3–4 mm Hg
pO₂ i vävnaden: 40 mm Hg
pH i vävnaden: 7,40

Transplanterad ö, njure:

Kapillärdensitet: 400/mm²
Blodflöde: 3 ml/minut x g
Kapillärtryck: 10–12 mm Hg
pO₂ i vävnaden: 5–10 mm Hg
pH i vävnaden: 7,25

Värdena erhållna i experimentella studier av möss och råttor.

noteras att vi ännu inte lyckats mäta blodflödet till öar implanterade intraportalt i levern.

På samma sätt som vi har mätt kapillärblodtrycket i öar i pankreas [12] har vi också studerat kapillärtrycket i transplanterade öar med en mikropunktionsteknik [43, 44]. Vi fann att revaskulariserade öar hade ett kapillärtryck som var tre till fyra gånger högre än det hos nativa öar i pankreas, dvs det samma som i det intilliggande implantationsorganet (njure, mjälte eller lever).

Dessa fynd är av stort intresse, eftersom en kapillär hypertension genom ökad skjuvspänning kan skada endotelcellerna och påverka deras genuttryck. Följden av detta blir en försämrad genombildning med negativa funktionella konsekvenser för vävnaden [45, 46].

Förutom den kapillära hypertensionen efter implantation har vi också kunnat påvisa ett kroniskt sänkt partialtryck för syrgas (pO₂) i transplanterade öar [47]. Mätningarna görs med hjälp av syrgasmikroelektroder av Clark-typ med en »guard«-elektrod och en referenselektrod [40]. I endogena öar är pO₂ ca 40 mm Hg, men efter transplantation noteras en nedgång till ca 5–10 mm Hg efter implantation till såväl njure och mjälte som lever [48]. Detta pO₂ är vanligen lägre än i det omgivande implantationsorganet. Orsaken till detta är oklar, men den sänkta kärldensiteten i rela-

tion till öarnas höga metabolism är en trolig bakomliggande mekanism.

För att försöka korrelera blodflödessänkningarna och det låga pO₂ till metabolismen i transplantatet har vi nyligen använt oss av mikrodialysteknik. Principen för en mikrodialysprob är att den skall efterlikna funktionen hos kapillärer vad gäller permeabiliteten för olika substanser. Tekniken är väl etablerad vid undersökning av metabolismen i framför allt fettvävnad [49] och nervvävnad [50], men även pankreas har studerats [51, 52]. Vi har funnit att en ökad grad av anaerob metabolism tycks föreligga i öar efter transplantation, vilket kan uppmätas som en ökad laktat-/pyruvatkvot i mikrodialysatet såväl en dag som fyra veckor efter implantationen [53]. Försök med mätning med mikroelektrodeknik av pH i transplantatet har i linje med detta visat på en lokal acidosis [54].

Eftersom hyperglykemi i sig ökar metabolismen och därigenom syrgasbehovet i transplantatet bör en ökad blodsockerkoncentration negativt kunna påverka transplantatets funktion genom att acidosen förstärks. Det förefaller dock som om de flesta av de ovan nämnda parametrarna – blodflöde, kapillärtryck och graden av anaerob metabolism – är oförändrade vid hyperglykemi hos mottagaren. En viss nedgång i pO₂ kan dock ses. Flera tidigare studier har också tydligt visat att hyperglykemi i sig inte tycks hämma revaskulariseringen [24]. Blodsockerkoncentrationen bör dock normaliseras i samband med transplantationer med tanke på den β-cellsglukotocitet som annars kan ses [55].

Kärlensitet i transplanterade öar

En förklaring till de sänkta syrgashalterna, det låga blodflödet och den anaeroba metabolismen i ötransplantaten är att revaskulariseringen inte är optimal. Vi har därför med hjälp av selektiva markörer för endotel i mikrocirkulationens kärl färgat blodkärl och därefter morfometriskt bestämt mängden blodkärl i transplantatet efter revaskularisering. Som markör använder vi lektinet *Bandeiraea simplicifolia-1* (BS-1) [56, 57] (Figur 2). Om alla kapillärer i transplanterade öar räknas blir deras sammanlagda densitet ≈30 procent av den hos endogena öar [43]. Det bör noteras att nedgången i kapillärdensitet ses även hos öar implanterade i mjälte och lever. En ökning, sannolikt kompensatorisk, sker emellertid av antalet kärl i bindväven kring de enskilda öarna. Den funktionella betydelsen av dessa kärl för försörjningen av de endokrina cellerna är oklar [43].

En något förbättrad revaskularisering tycks ske av öar transplanterade utan föregående odling, men mängden blodkärl i dessa öar är fortfarande markant sänkt i jämförelse med endogena öar [58]. I försök med humana öar experimentellt transplanterade till atymiska nakna möss ses också betydligt färre kärl än i endogena öar, med en successivt försämrade revaskularisering av öar erhållna från äldre donatorer [59]. Orsaken och betydelsen av det senare fyndet kvarstår att undersöka.

Kan få stor betydelse för transplantationsverksamheten

I våra djurmodeller har vi kunnat påvisa kraftiga störningar i den vaskulära funktionen i transplanterade öar, troligen reflekterande ett stort engraftment. I de fall vi även undersökt humana öar i olika experimentella system har vi kunnat konfirmera dessa fynd. Det förefaller heller inte föreligga några skillnader vad gäller val av implantationslokal, även om vi hittills på grund av tekniska problem inte har kunnat konfirmera alla fynd vad gäller öar transplanterade till levern, dvs den kliniskt använda lokalen.

Att närmare klarlägga orsakerna till denna vaskulära dysfunktion är idag ett mycket angeläget forskningsfält inom

ANNONS

ANNONS

ötransplantationsområdet. Av speciellt intresse är i vad mån eventuell angiogenesstimulerande terapi kan påverka händelseförloppet.

Med tanke på den stora bristen på organdonatorer innebär ett förbättrat engrafment av transplanterade öar en stor vinst, eftersom antalet personer som skulle kunna genomgå transplantation därvid ökas.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Finansiellt stöd för egna studier refererade i detta arbete har erhållits från Svenska Vetenskapsrådet (72X-109), The NOVO Nordic Research Fund, The Swedish-American Diabetes Research Program funded by the Juvenile Diabetes Research Foundation and the Wallenberg Foundation, Svenska Diabetesförbundet, The Juvenile Diabetes Research Foundation, Svenska Barndiabetesfonden, Svenska Läkaresällskapet, Magnus Bergvalls Stiftelse, Wibergs Stiftelse, Thuring's Stiftelse, Aners Stiftelse, Lars Hiertas Minnesfond, Goljes Minnesfond, Clas Groschinskys Minnesfond, Harald och Greta Jeansson's Stiftelse och Familjen Ernfor's Fond.

Referenser

1. Lacy PE. Status of islet cell transplantation. *Diabetes Review* 1993;1:76-92.
2. 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.
3. Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, Imes S, Korbutt GS, Kneteman NM, et al. Successful islet transplantation: continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002;51:2148-57.
4. Sjöholm Å. Transplantation till diabetiker står inför ett genombrott. *Läkartidningen* 2000;97:3976.
6. Brunicaudi F, Stagner J, Bonner-Weir S, Wayland H, Kleinman R, Livingston E, et al. Microcirculation of the islets of Langerhans. *Diabetes* 1996;45: 385-92.
9. Jansson L. The regulation of pancreatic islet blood flow. *Diabetes Metab Res Rev* 1994;10:407-41.
16. Andersson A, Korsgren O, Jansson L. Intraportally transplanted pancreatic islets revascularized from hepatic arterial system. *Diabetes* 1989;38 Suppl 1:192-5.
22. Jansson L, Carlsson PO. Graft vascular function after transplantation of pancreatic islets. *Diabetologia* 2002;45:749-63.
23. Vajkoszy P, Olofsson AM, Lehr HA, Leiderer R, Hammersen F, Arfors KE, et al. Histogenesis and ultrastructure of pancreatic islet graft microvasculature. Evidence for graft revascularization by endothelial cells of host origin. *Am J Pathol* 1995;146:1397-1405.
24. Menger MD, Yamauchi JI, Vollmar B. Revascularization and microcirculation of freely grafted islets of Langerhans. *World J Surg* 2001;25:509-15.
26. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1995;1:27-31.
35. Christofferson R. Angiogeneshämmare vid avancerad cancer. Många påbörjade kliniska prövningar visar lovande resultat. *Läkartidningen* 1998;95:2349-54.
40. Carlsson PO, Liss P, Andersson A, Jansson L. Measurements of oxygen tension in native and transplanted rat pancreatic islets. *Diabetes* 1998;47:1027-32.
42. Mattsson G, Jansson L, Carlsson PO. Decreased vascular density in mouse pancreatic islets after transplantation. *Diabetes* 2002;51: 1362-6.
43. Carlsson PO, Jansson L, Andersson A, Källskog Ö. Capillary blood pressure in syngeneic rat islets transplanted under the renal capsule is similar to that of the implantation organ. *Diabetes* 1998;47:1586-93.
48. Carlsson PO, Palm F, Andersson A, Liss P. Markedly decreased oxygen tension in transplanted rat pancreatic islets irrespective of the implantation site. *Diabetes* 2001;50:489-95.
53. Carlsson PO, Kiuru A, Nordin A, Olsson R, Bergsten P, Lin JM, et al. Microdialysis measurements demonstrate a shift to non-oxida-

tive glucose metabolism in rat pancreatic islets transplanted beneath the renal capsule. *Surgery* 2002;132:487-94.

55. Jansson L, Eizirik DL, Pipeleers DG, Borg LA, Hellerstrom C, Andersson A. Impairment of glucose-induced insulin secretion in human pancreatic islets transplanted to diabetic nude mice. *J Clin Invest* 1995;96:721-6.
59. Carlsson PO, Palm F, Mattsson G. Low revascularization of experimentally transplanted human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5418-23.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

Severe vascular dysfunction shown in transplanted islets of Langerhans

Per-Ola Carlsson, Arne Andersson, Magnus Johansson, Göran Mattsson, Richard Olsson, Leif Jansson

Läkartidningen 2003;100:1223-9

Despite recent advances in clinical islet transplantation, a surprisingly large number of islets (≈ 1 million) are still required to obtain insulin independence in type 1 diabetes. The reasons for this are obscure and likely multifactorial. One explanation may be disturbances in engraftment of the transplanted islets, i.e. the adaptation of the islet transplant to its new surroundings with regard to e.g. revascularization and blood perfusion. Endogenous islets have a dense glomerular-like angioarchitecture. Transplantation of isolated islets causes a disruption of their vascular connections, making the islets dependent on the formation of new blood vessels for optimal function. Evidence from experimental islet transplantation indicates an insufficient revascularization of transplanted islets with subsequent chronically decreased blood perfusion and oxygen tension, which has metabolic consequences within the tissue.

Correspondence: Per-Ola Carlsson, Biomedical Center, Uppsala universitet, Box 571, SE-751 23 Uppsala (Per-Ola.Carlsson@medcellbiol.uu.se)