

Post-transplantations Diabetes Mellitus am Transplantationszentrum Gießen

Ronald Axel Schindler



INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Humanbiologie
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2009

© 2009 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Post-transplantations Diabetes Mellitus am Transplantationszentrum Giessen

Zustimmung der Ethikkommission unter Aktenzeichen 89/07

INAUGURALDISSERATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Humanbiologie
des Fachbereiches Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Ronald Axel Schindler

aus Gießen

Gießen 2009

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen
Direktor: Prof. Dr. R. G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. R. G. Bretzel

Gutachter: Prof. Dr. S. Wudy

Tag der Disputation: 23. Oktober. 2009

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Wettenberg, den 18. März 2009

Ronald Axel Schindler.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	B
----------------------------------	----------

INHALTSVERZEICHNIS	D
---------------------------	----------

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	F
------------------------------	----------

1 EINLEITUNG	1
---------------------	----------

1.1 GESCHICHTE DER TRANSPLANTATION	1
1.2 NIERENTRANSPLANTATION IN DEUTSCHLAND	2
1.3 POST-TRANSPLANTATIONS DIABETES MELLITUS (PTDM)	4
1.4 DIAGNOSTISCHE KRITERIEN FÜR EINEN PTDM	13
1.5 LEITLINIEN ZU PRÄVENTION UND MANAGEMENT DES PTDM	15
1.6 ZIELSETZUNG DER UNTERSUCHUNG	19
1.6.1 KOLLEKTIV DER RETROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	19
1.6.2 KOLLEKTIV DER PROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	20

2 MATERIAL UND METHODEN	21
--------------------------------	-----------

2.1 KOLLEKTIV DER RETROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	21
2.1.1 BESCHREIBUNG DES VORHABENS	21
2.1.2 KRITERIEN	21
2.1.2.1 Einschlußkriterien	21
2.1.2.2 Ausschlußkriterien	21
2.1.2.3 Diagnosekriterien für den PTDM	22
2.1.3 ABLAUF DER EVALUATION DES RETROSPEKTIVEN KOLLEKTIVS	22
2.1.4 PATIENTENKOLLEKTIV	23
2.1.5 DOKUMENTIERTE PARAMETER	24
2.1.5.1 Demographische Daten	25
2.1.5.2 Anamnese	25
2.1.5.3 Synopsis der erhobenen Parameter	26
2.1.6 KOOPERIERENDES LABORMEDIZINISCHES INSTITUT	28
2.1.7 ZUWEISUNG DER PATIENTEN IN UNTERSUCHUNGSGRUPPEN	28
2.1.8 KATEGORISIERUNG NACH NIERENGRUNDERKRANKUNGEN	29
2.1.9 STATISTISCHE METHODEN	31
2.2 KOLLEKTIV DER PROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	32
2.2.1 BESCHREIBUNG DES VORHABENS	32
2.2.2 KRITERIEN	32
2.2.2.1 Einschlußkriterien	32
2.2.2.2 Ausschlußkriterien	32
2.2.2.3 Abbruchkriterien	33
2.2.2.4 Diagnosekriterien für den PTDM	33
2.2.3 PATIENTENKOLLEKTIV	34
2.2.4 DURCHFÜHRUNG BZW. ABLAUF DER UNTERSUCHUNG	35
2.2.5 UNTERSUCHUNGEN	38
2.2.5.1 Oraler Glukose-Toleranztest und Glukosebestimmung	38
2.2.5.2 Bioimpedanzmessung	40
2.2.6 ERFASSTE/ERHOBENE ITEMS/PARAMETER	40
2.2.6.1 Oraler Glukose-Toleranztest	40
2.2.6.2 Bioimpedanzmessung	41
2.2.7 BERECHNETE WERTE	41
2.2.8 KOOPERIERENDE LABORMEDIZINISCHE INSTITUTE	42
2.2.9 ZUWEISUNG DER PATIENTEN ZU UNTERSUCHUNGSGRUPPEN	42
2.2.10 STATISTISCHE EVALUATION	43

3	ERGEBNISSE	44
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV DER RETROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	44
3.1.1	VERGLEICH DER GRUPPEN NO-PTDM UND PTDM	46
3.1.1.1	Zeitpunkt vor Transplantation (Beginn der Studie)	46
3.1.1.2	Im Verlauf	47
3.1.1.3	Ein Jahr post transplantationem	50
3.1.2	IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE	54
3.1.3	LOGISTISCHE REGRESSION	56
3.2	PATIENTENKOLLEKTIV DER PROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	57
3.2.1	REKRUTIERTER PATIENTEN	57
3.2.2	VERGLEICH DER GRUPPEN NO-PTDM UND PTDM	61
3.2.2.1	Zeitpunkt vor Transplantation (Beginn der Studie)	61
3.2.2.2	Zeitpunkt drei Monate post TX	65
3.2.2.3	Zeitpunkt sechs Monate post TX	70
3.2.3	IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE	75
4	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	76
4.1	KOLLEKTIV DER RETROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	76
4.2	KOLLEKTIV DER PROSPEKTIVEN UNTERSUCHUNG	83
5	ZUSAMMENFASSUNG/ ABSTRACT	87
6	LITERATURVERZEICHNIS	92
7	APPENDICES	100
7.1	APPENDIX 1 – UNTERSUCHUNGSBOGEN	100
7.2	APPEDIX 2 – PATIENTENAUFKLÄRUNG UND –EINWILLIGUNG	106
7.3	APPENDIX 3 – NORMBEREICHE	111
7.4	APPENDIX CD	112
8	VERÖFFENTLICHUNGEN	113
8.1	PUBLIKATION	113
8.2	VORTRÄGE	113
8.3	POSTERPRÄSENTATION	113
9	DANKSAGUNG	114

Abkürzungsverzeichnis

ACE	American College of Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
ADPKD	Autosomal dominante polycystische Nierenkrankheit
AK	Antikörper
AZA	Azathioprin
BIA	Bioimpedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
ChiSq	Chi-Quadrat-Test
CRU	Clinical Research Unit
CsA	Cyclosporin A
DDG	Deutsche Diabetes- Gesellschaft
DF	Freiheitsgrade
DM	Diabetes mellitus
EC-MPS	Natrium-Mycophenolat
ET	Eurotransplant
FFS	Freie Fettsäuren
FPG	Fasting Plasma Glucose (=Nüchtern-Glukose)
FT3	Freies Trijodthyronin
FT4	Freies Tetrajodthyronin
HbA1c	Glykosiliertes Hämoglobin A ₁ C
HD	Hämodialyse
HDL	High density Lipoprotein
HLA	Human-Leucocyte-Antigen
IDF	International Diabetes Federation
IFG	Impaired Fasting Glucose (=Gestörte Nüchtern-Glukose)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (=Gestörte Glukosetoleranz)
IS	Immunsuppression
KIS	Klinisches Informationssystem
KIZ	Kalte Ischämiezeit
LDL	Low density Lipoprotein
MMF	Mycophenolat Mofetil
MPIII	Medizinische Klinik und Poliklinik III

NFS	Nierenfunktionsstörungen
NTX	Nierentransplantation
OAD	Orales Anti-Diabetikum
oGTT	Oraler Glukose Toleranztest
PD	Peritonealdialyse
PTDM	Post-transplantations Diabetes Mellitus
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RF	Risikofaktor
RPGN	Rapid progressive Glomerulonephritis
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SIK	Simultane Insel- und Nieren-Transplantation
TAC	Tacrolimus
TFV	Transplantatfunktionsverlust
TPZ	Thromboplastinzeit
TSH	Thyreotropin
TX	Transplantation
TZG	Transplantationszentrum Giessen
UKGMSG	Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen
URDS	United Renal Data System
WHO	World Health Organisation
ZP	Zeitpunkt

1 Einleitung

1.1 Geschichte der Transplantation

Die erfolgreiche Transplantation (TX) von parenchymatösen Organen bzw. Geweben ist eine herausragende Errungenschaft der modernen Medizin, welche aber erst zu Beginn des 20. Jahrhunderts als Therapieoption erkannt wurde. Zwar wurden zuvor schon komplexe Krankheitsbilder einzelnen Organen zugeordnet, doch eine Anwendung fand erst um die Jahrhundertwende (1900) statt. Im Jahre 1902 wurde erstmals eine experimentelle Nierentransplantation an einem Hund durchgeführt (MORRIS et al. 2004). Auf Grund der damalig noch unüberwindbaren Problematik der Organabstoßung durch das Immunsystem (mangelnde Kenntnisse der Immunologie), folgte nach TX der rasche Funktionsverlust des transplantierten Organs. Zwei Jahre später versuchte man die Übertragung von Schweinenieren auf zwei Patienten, um deren chronisches Nierenversagen zu therapieren. Doch auch dieser Versuch scheiterte. Es dauert bis ins Jahr 1947, in dem die erste Nierentransplantation von Mensch zu Mensch durchgeführt wurde. Da bei diesem ersten Versuch keine Immunsuppression verwendet wurde, kam es kurz nach TX zur Abstoßungsreaktion und somit zum Transplantatverlust. In einem weiteren Versuch spendete eine Mutter ihrem 16-jährigen Jungen wenig später eine Niere, mit der dieser sogar einige Wochen – auch ohne Immunsuppression – überlebte. Die Funktionsdauer konnte aber auf die anfänglich starke Urämie zurückgeführt werden (MORRIS et al. 2004). Man vermutete, dass diese das Immunsystem anfänglich unterdrückte. Mit zunehmender Blutfiltration und Entfernung der Giftstoffe nahm diese ab und das Immunsystem erkannte den Fremdkörper, wodurch dieser bekämpft und abgestoßen wurde.

Durch die Entwicklung neuer Techniken der Gefäßanastomosierung wurde es im Jahre 1954 dann möglich, die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen zwei eineiigen Zwillingen durchzuführen. Durch die genetische Gleichheit war keine Immunsuppression gegen die Abstoßungsreaktion notwendig, wodurch die Brüder folglich acht Jahre überlebten. Für diesen Erfolg erhielt der Operateur, Joseph Murray, im Jahre 1990 den Medizin-Nobelpreis.

Mit den neuen Operationstechniken, dem Wissen über das Abwehrsystem der Menschen und der Entwicklung der Immunsuppressiva wurden die Voraussetzungen für die erfolgreiche Implementierung der Organtransplantation als therapeutische Option geschaffen.

Nachdem primär die „totale“ Ausschaltung des Immunsystems favorisiert wurde (MORRIS et al. 2004), musste Anfang der 60er Jahre erkannt werden, dass dies nicht der richtige Ansatz war. Die behandelten Patienten verstarben post TX an starken Infektionen. Mit der Veröffentlichung erfolgreicher immunsuppressiver Ansätze am Menschen richtete sich das Interesse der Wissenschaftler auf das Verständnis der Mechanismen der körpereigenen Abwehr und die Weiterentwicklung der immunsuppressiven Therapie. Unter Anwendung eines immunsuppressiven Therapieprotokolls gelang im Jahre 1962 die erste Transplantation bei genetisch nicht identischen Personen. In Deutschland wurde die erste erfolgreiche Nierentransplantation im Jahre 1966 in Halle durchgeführt. Das anfänglich als Immunsuppressivum verwendete 6-Mercaptopurine, primär entwickelt zur Therapie von Krebs, wurde schnell durch Azathioprin (AZA) als Dauertherapie ersetzt. Später kamen weitere Immunsuppressiva auf den Markt (Cyclosporin [CsA], Tacrolimus [TAC], etc.). Durch die nun kalkuliertere Alteration des Immunsystems konnte die Rate akuter Rejektionen minimiert und die Zahl erfolgreicher Organtransplantationen gesteigert werden.

1.2 Nierentransplantation in Deutschland

Im Jahr 2006 wurden in Deutschland etwa 70.000 Patienten mit chronischem Nierenversagen dauerhaft therapiert. Dabei stehen für die Behandlung zwei Methoden zur Verfügung:

- Blutwäscheverfahren/Dialyse
- Nierentransplantation

Die Dialyse ist für den Patienten eine Therapie, die diesen in seiner Lebensqualität nicht nur auf Grund des zeitlichen Aufwands massiv einschränkt.

Im Jahr 2006 waren bei Eurotransplant (ET), der Vermittlungsstelle für Spenderorgane in Leiden (Niederlande) von derzeit sieben europäischen Ländern, 11.069 Patienten auf der Warteliste für eine Nierenspende, davon 8.473 in Deutschland, geführt (Abbildung 1.1)(EUROTRANSPLANT 2007). Das Angebot an Spendernieren für Deutschland in diesem Jahr betrug 2496. Von diesen wurden 90,5% in einem der 42 Transplantationszentren in Deutschland einem Empfänger transplantiert. Zusätzlich zu den postmortalen Spenden konnten im Jahr 2006 in Deutschland 522 Lebendnierenspenden durchgeführt werden.

Trotz eines Spendenhöchststandes im Jahre 2007 (DSO 2007) ist die Anzahl an Organspenden in Deutschland im Vergleich zu anderen europäischen Ländern dennoch zu gering, um den Bedarf an Organen zu decken. Um so wichtiger erscheint es, mögliche Komplikationen im Verlauf vor und nach Organtransplantationen zu verhindern bzw. so minimal wie möglich zu halten.

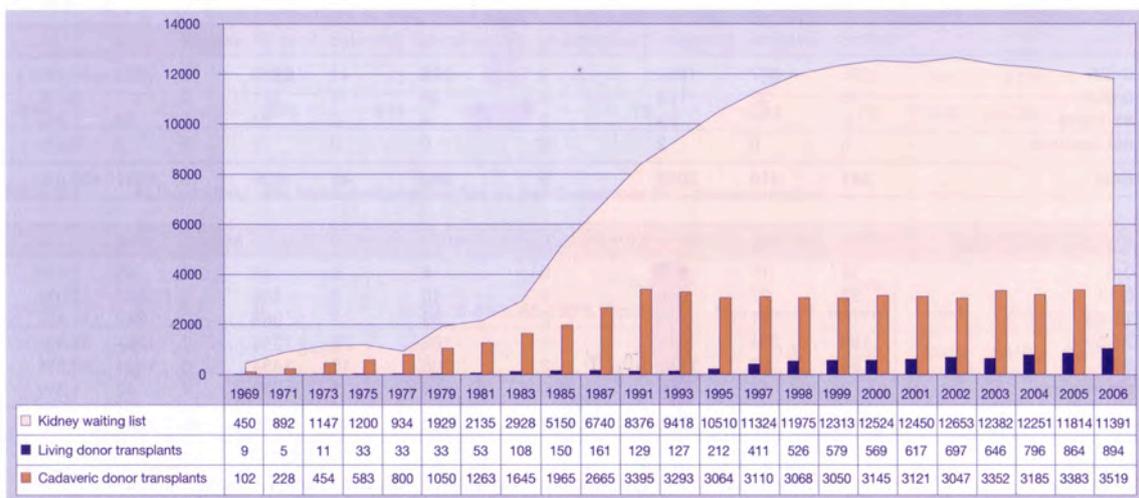


Abbildung 1.1: Entwicklung der Organspenden, postmortalen Spenden- und Lebendspenden-Transplantation im Bereich von Eurotransplant aus den Jahren 1969 bis 2006 (EUROTRANSPLANT 2007).

Denn die Ausgaben der Bundesrepublik Deutschland für das Gesundheitssystem wachsen von Jahr zu Jahr. Im Jahr 1993 wurden bereits etwa 168,3 Milliarden Euro für

das Gesundheitssystem ausgegeben. Diese Ausgaben stiegen bis ins Jahr 2003 auf 240 Milliarden Euro an (RKI 2006). Geht man von etwa 82 Millionen Einwohnern aus, bedeutet dies Ausgaben von etwa 2900€ pro Kopf. Dabei machen die Ausgaben für Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, auf Grund der großen Prävalenz, den größten Anteil aus. Aber auch die Kosten für Patienten, die an chronischem Nierenversagen leiden und auf eine Nierenersatztherapie angewiesen sind, wachsen mit steigender Inzidenz in diesem Kollektiv an (DSO 2007). Beide Nierenersatzverfahren sind kostenintensiv. Die Dialysekosten belaufen sich auf etwa 33.000€ pro Patient pro Jahr (RKI 2003). Dies macht bei 70.000 behandelten Patienten mit chronischem Nierenversagen etwa 1% der Gesamtausgaben der Bundesrepublik Deutschland für das Gesundheitssystem aus. Die Kosten für eine Nierentransplantation (NTX) belaufen sich einmalig auf etwa 46.000 bis 58.000€ (je nach Transplantationsart) plus jährliche Folgekosten von ca. 10.000€. Verglichen mit den durchschnittlichen jährlichen Ausgaben pro Einwohner zeigen diese Zahlen, wie hoch die Kosten zur Behandlung dieser Krankheit sind. Folglich ist es neben dem Organangebotsdefizit auch wichtig, weitere Kosten durch Folgeerkrankungen/Komplikationen zu verhindern bzw. zu minimieren.

1.3 Post-transplantations Diabetes Mellitus (PTDM)

Schon mit Beginn der ersten Transplantationen mussten die Mediziner mit allerlei Komplikationen fertig werden, um das Überleben des Patienten zu sichern. Dazu zählten anfangs die Rejektionen bzw. die Infektionen, welche im Verlauf nach TX auftraten. Durch die Fortschritte in der Entwicklung immunsuppressiver Strategien, Anti-Infektiva und nicht zuletzt einer stetigen Weiterentwicklung der Transplantationsprozesse von Entnahme und Konservierung von Organen, konnte eine stetige Reduktion primärer Komplikationen erreicht werden. Mit längerem Transplantat- bzw. Patientenüberleben rückten jedoch die Langzeitkomplikationen in das Blickfeld. Hierzu gehört unter anderem die Entwicklung eines Diabetes mellitus (DM) post transplantationem. Dieser wurde das erste Mal im Jahre 1964 von Starzl et al. beschrieben (STARZL et al. 1964), fand damals aber auf Grund von anderen vordergründigen Problematiken noch keine wesentliche Beachtung. Erst Anfang der neunziger Jahre rückte der Post-

transplantations Diabetes mellitus verstärkt in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Dazu wurden Studien veröffentlicht, welche die Inzidenzen und Risikofaktoren (RF) für die Entwicklung eines PTDM zu erfassen versuchten. Die berichteten Inzidenzen schwankten mit 2% bis 54% jedoch erheblich, was vornehmlich an den unterschiedlichen Definitionen des PTDM lag (MONTORI et al. 2002). Manche stützen die Diagnose „PTDM“ auf reine Nüchtern-Glukoseuntersuchungen (FRIEDMAN et al. 1985), andere auf die Gabe von antidiabetischen Medikamenten (MILLER et al. 2000) und wieder andere auf Messungen mittels eines oralen Glukose Toleranztests (oGTT)(BOUDREAUX et al. 1987). Bis dahin bestand kein Konsensus bezüglich der diagnostischen Kriterien eines PTDM. Im Jahre 2003 formulierte ein Expertenkomitee die internationalen Konsensus Leitlinien für neu-auftretenden Diabetes mellitus nach Transplantationen (DAVIDSON et al. 2003). Die darin vorgestellte Definition eines PTDM basiert auf den Kriterien der American Diabetes Association (ADA), der World Health Organisation (WHO), der International Diabetes Federation (IDF) und des American College of Endocrinology (ACE) für den Diabetes mellitus. Ziel dieser Leitlinie war zum einen die Vergleichbarkeit klinischer Studien zu verbessern und zum anderen, den Mediziner eine Leitlinie an die Hand zu geben, derer Beachtung zu einer Reduktion der Häufigkeit des PTDM oder aber zumindest dessen Komplikationen führen sollte.

Der PTDM teilt Gemeinsamkeiten mit dem Typ 2 Diabetes mellitus (DAVIDSON et al. 2003). Das Auftreten einer Störung im Glukosestoffwechsel kann lange asymptomatisch verlaufen. Wenngleich der PTDM dem Pathomechanismus des Typ 2 DM nahe kommt, stellt er dennoch eine eigene Entität dar und ist laut gültigen Kriterien dem Typ 3E zuzuordnen (HJELMESÆTH et al. 2002). Davidson et al. zählen den PTDM jedoch zu dem Typ 2 DM (DAVIDSON et al. 2003), der durch zwei wesentliche Defekte geprägt ist (VIBERTI 2001):

1. der Insulinresistenz am Gewebe bzw. Muskel
2. einer mangelnden Insulinsekretion der pankreatischen β -Zelle zur Kompensierung der Insulinresistenz .

Post-transplantations Diabetes Mellitus stellt eine schwerwiegende Komplikation nach TX (COSIO et al. 2002, MONTORI et al. 2002) dar, welcher sowohl mit vermindertem Patientenüberleben (Abbildung 1.2)(JINDAL & HJELESÆTH 2000), gesteigertem

Infektionsrisiko, wie auch gesteigertem Transplantatsfunktionsverlust in Verbindung gebracht wird (BAYES et al. 2007, DAVIDSON et al. 2003). Zudem steigt durch eine chronische Hypo- bzw. Hyperglykämie das Risiko für mikro- bzw. makrovaskuläre Langzeitkomplikationen an. Allein die Kosten für eine Nierentransplantation belaufen sich auf etwa 50.000 € pro TX. Die Entstehung von PTDM post transplantationem ist für das Gesundheitssystem mit größeren Folgekosten als eine Abstoßungsreaktion oder der Transplantatsfunktionsverlust verbunden (GASTON & CHANDRAKANTAN 2005). Im ersten Jahr nach Manifestation von PTDM werden zusätzliche Kosten von etwa \$12.500 (≈ €8.300) generiert. In jedem folgenden Jahr summieren sich die Behandlungs- bzw. Medikamentskosten mit weiteren \$8.000 bis \$10.000 (≈ 5.300€ bis 6.500€) auf. Mit Hinblick auf entstehende Kosten und Gesundheitsfolgen bei steigender Inzidenz von DM und PTDM sollten diesen Erkrankungen noch mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Dabei ist nicht nur das Management, sondern auch die Prävention bzw. eine frühe Diagnose von Wichtigkeit, um das Überleben und die Lebensqualität des Patienten zu sichern, sowie die Kosten für das Gesundheitssystem zu minimieren (ROMAGNIOLI et al. 2006).

In den meisten Fällen eines PTDM lässt sich dessen Entwicklung in den ersten drei Monaten nach TX beobachten (JINDAL & HJELMESÆTH 2000, HOITSMA et al. 2006). Eine gestörte Glukosetoleranz post TX scheint, wie der DM Typ 2 auch, ein progressiver Zustand zu sein, denn nach drei Monaten post TX nimmt die Zahl der Störungen des Glukosestoffwechsels nicht etwa ab, sondern steigt weiter kontinuierlich an (MARCÈN et al. 2006). Jedoch ist das Risiko für die Entwicklung eines PTDM im ersten Jahr post TX am höchsten (COSIO et al. 2005).

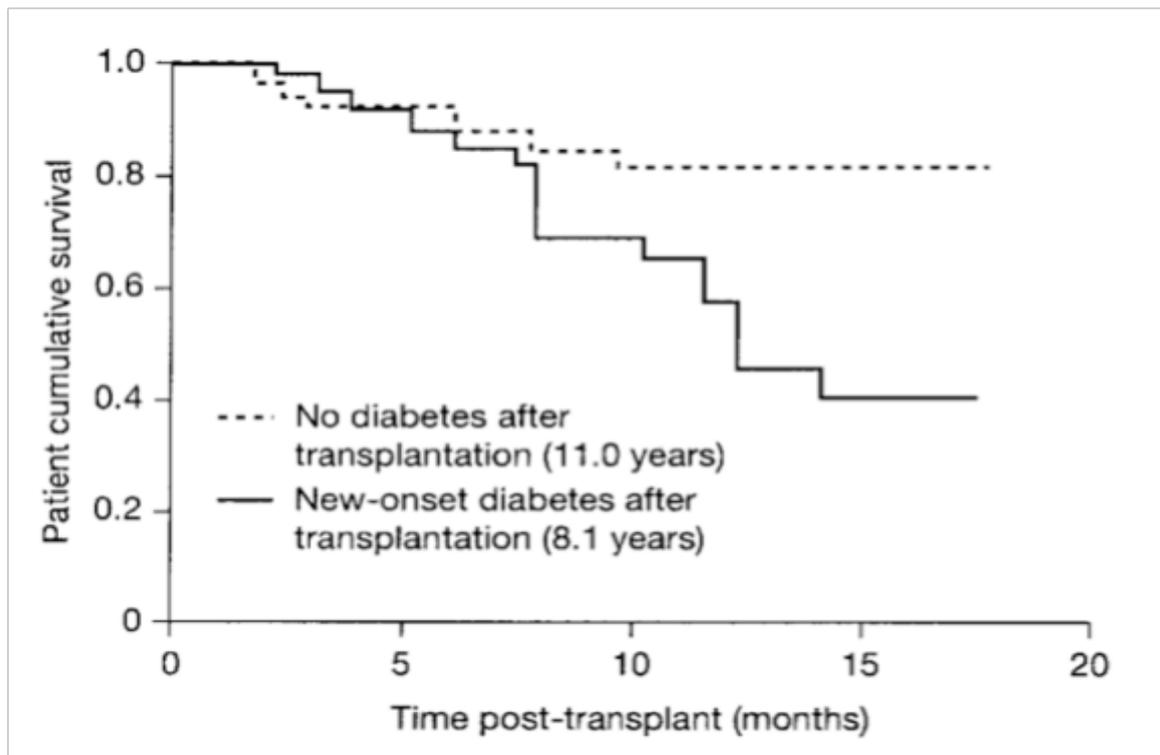


Abbildung 1.2: Kaplan-Meier Kurve zum mittleren Patientenüberleben nach Nierentransplantation bei Patienten mit und ohne PTDM (aus JINDAL & HJELMESÆTH 2000).

Transplantierte Patienten haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (COSIO et al. 2002, MOORE et al. 2006). Cosio et al. (2002) zeigten in ihrer Studie, dass die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bzw. PTDM nach TX im Vergleich mit euglykämischen Patienten deutlich erhöht war (COSIO et al. 2005).

PTDM scheint das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wie der DM Typ 1 und Typ 2, in der nichttransplantierten Normalbevölkerung zu erhöhen (JINDAL & HJELMESÆTH 2000). Hjelmæsæth et al. zeigten in ihrer Studie, dass der PTDM bei Nierentransplantatempfängern, die diesen in den ersten drei Monaten post TX entwickelten, ein Prädiktor für zukünftigen Myokardinfarkt bzw. Herztod sein kann (HJELMESÆTH et al. 2006). Dabei stellt PTDM einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse dar, dessen Hazard Ratio bei 3,63 im Vergleich zu Patienten ohne DM betrug. Dies zeigt sich auch im Patientenüberleben der Gruppen mit

vorbekanntem DM, PTDM und der Vergleichsgruppe ohne DM (HJELMESÆTEH et al. 2006)(Abbildung 1.3).

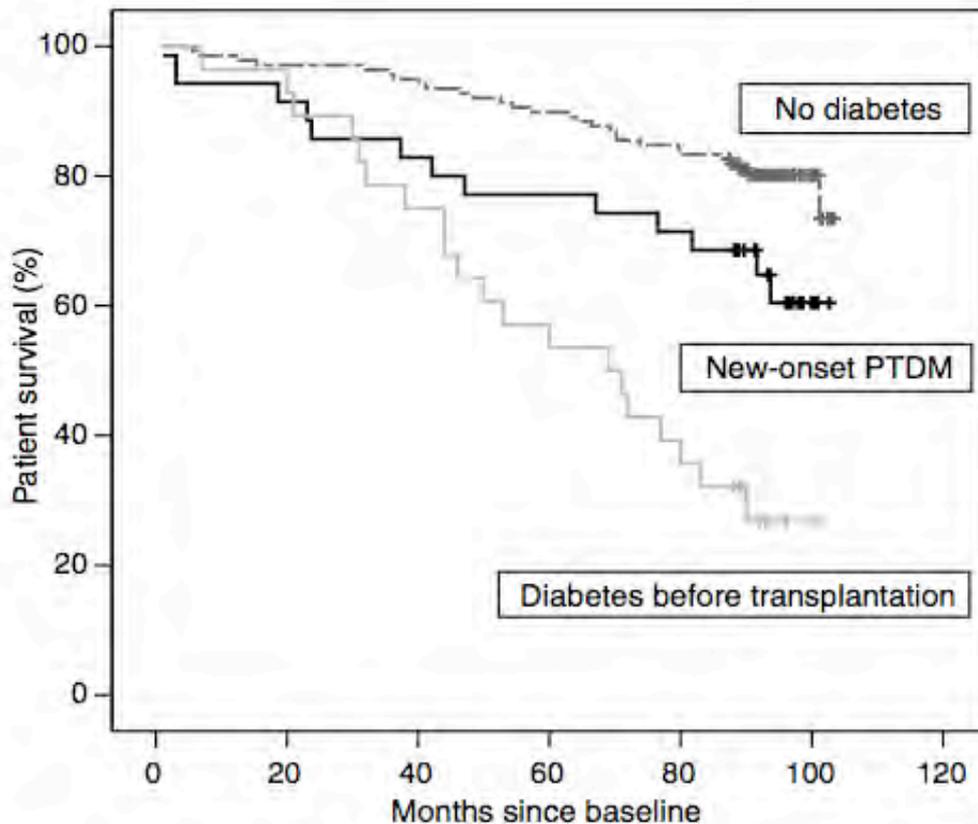


Abbildung 1.3: Kaplan-Meier Kurve zum mittleren Patientenüberleben nach Nierentransplantation bei Patienten mit vorbekanntem DM, PTDM und ohne PTDM (aus HJELMESÆTEH et al. 2006).

Wichtig für die Bestimmung des individuellen Risikos der Patienten ist die prä-transplantäre Anamnese, nach der ein individuelles Risikoprofil des Patienten erstellt werden kann. Zu dem Risikoprofil werden die Anamnese des Patienten, dessen Glukosemetabolismus, Schulungen im Bezug auf Bewegung, Ernährung und Strategien zur Gewichtskontrolle, sowie die Abschätzung der bekannten Risikofaktoren für die Entstehung eines PTDM beachtet.

In bisherigen Untersuchungen zeigte das Alter des Patienten einen durchgängig starken Einfluss auf die Entstehung von PTDM (JAWAD et al. 2002, REISÆTER & HARTMANN

2001, DAVIDSON et al. 2003, COSIO et al. 2002, MONTORI et al. 2002, KASISKE et al. 2003). Dabei haben ältere Patienten ein größeres Risiko für die Entwicklung eines PTDM als jüngere. Auch in der Normalbevölkerung steigt das Risiko einen DM zu entwickeln mit dem Alter an (ADA 2006, JOSS et al. 2007). Davidson et al. geben in ihren Leitlinien an, dass das Risiko für die Entwicklung eines PTDM ab einem Alter von 40 Jahren ansteigt (Abbildung 1.4). Gleichfalls steht ein höheres Alter für vermindertes Patienten- bzw. Transplantatüberleben und gesteigerte Sterblichkeit durch Infektionen (SUMRANI et al. 1991).

Neben dem Patientenalter fanden Joss et al. in ihrem Kollektiv, dass die PTDM-Patienten im Vergleich mit den Patienten, die keinen PTDM entwickelten, vor TX erhöhte Glukosewerte aufwiesen (115,3mg/dL vs. 99,1mg/dL)(JOSS et al. 2007). Eine gestörte Glukosetoleranz ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines DM in der Normalbevölkerung (JINDAL & HJELMESÆTH 2000). Daraus folgern Jindal und Hjelmæsæth, dass dies auch ein RF in der Entwicklung des PTDM sein kann (JINDAL & HJELMESAETH 2000). Auch Cosio et al. sehen eine gesteigerte Nüchtern-Glukose als Prädiktor/ Marker für die Entwicklung eines PTDM (COSIO et al. 2005). In ihrer retrospektiven Untersuchung an Nieren-transplantierten Patienten zeigte sich bereits ab Nüchtern-Glukose Werten von 100mg/dL eine Erhöhung des PTDM Risikos um 50,0%. Ab Werten von 110-125mg/dL vor TX steigt die Odds Ratio sogar auf 7,6 an!

Eine gesteigerte Inzidenz an PTDM wurde in den Kollektiven der Afroamerikaner sowie der Hispanier beobachtet (KASISKE et al. 2002, SUMRANI et al. 1991). Diese haben im Vergleich zu der kaukasischen Bevölkerung auch ein gesteigertes Risiko einen DM zu entwickeln (ASN 2007). Unter den Kaukasiern erkrankten im Mittel 6,2% an einem DM, während unter der hispanischen Ethnizität 10,8% erkrankten (ASN 2007). In einer Studie von Sumrani et al. war die Inzidenz an PTDM unter CsA bei den Kaukasiern lediglich ein fünftel der Inzidenz der Afroamerikaner bzw. der Hispanier (3,6 vs. 19,8 vs. 21,3%)(SUMRANI et al. 91). Die gegenwärtig bekannten und diskutierten Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM werden in Abbildung 1.4 zusammengefasst.

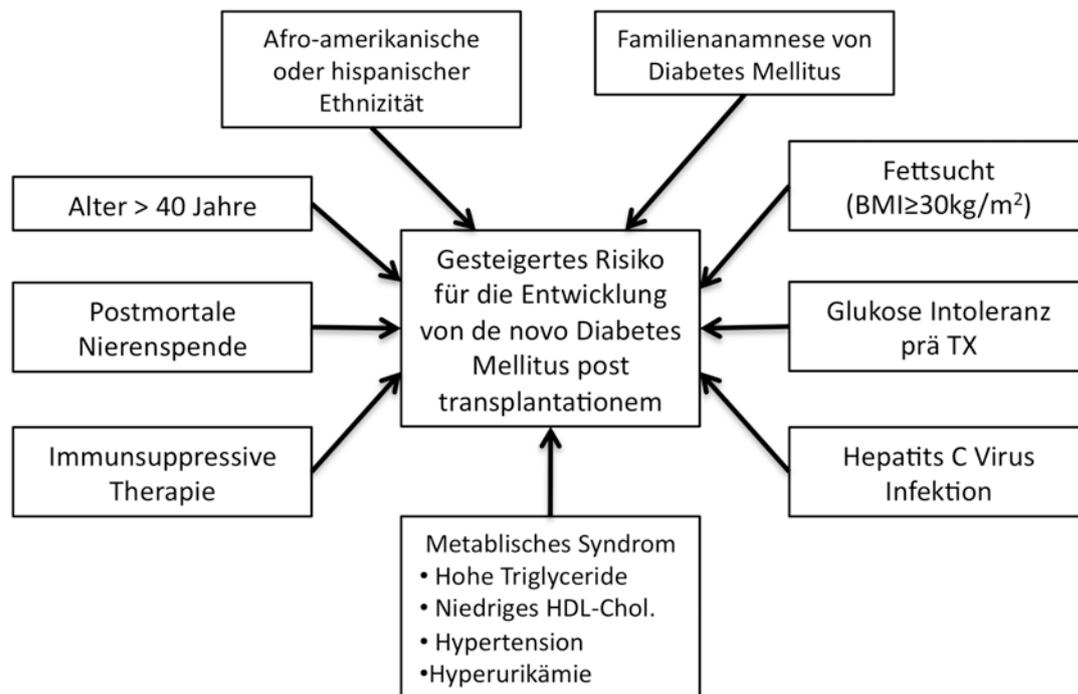


Abbildung 1.4: Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus post transplantationem (nach DAVIDSON et al. 2003)

Ein starker Risikofaktor für den PTDM ist das Ausgangs-Körpergewicht des Patienten. Fettsucht – definiert als Body Mass Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ – ist mit reduzierter Transplantatsfunktion und vermindertem Patientenüberleben assoziiert (COSIO et al. 2002). Auch in der Normalbevölkerung stellt die Fettsucht/Fettleibigkeit einen starken Risikofaktor für die Entwicklung eines DM dar (Joss et al. 2007, ASN 2007). Im Kollektiv der Typ 2 Diabetiker ist ein großer Anteil der Patienten fettleibig und folglich in hohem Maße insulinresistent (ADA 2006). In den meisten Studien zum PTDM ist das Körpergewicht in der Gruppe der Patienten mit PTDM erhöht (MILES et al. 1998, KASISKE et al. 2002 und 2003, BOUDREAUX et al. 1987). Auch Patienten mit Übergewicht – BMI zwischen 25 kg/m^2 und 30 kg/m^2 – entwickeln öfter einen PTDM als Normalgewichtige – BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ (KAHN et al. 2006, HUR et al. 2007). Ein geringeres Gewicht ist demnach ein protektiver Faktor im Hinblick auf den PTDM (Hamman et al. 2006).

Der bislang am meisten diskutierte und untersuchte Risikofaktor für einen PTDM ist das immunsuppressive Regime. Van Hooff et al. vermuten, dass der PTDM kein eigenständiges Erscheinungsbild ist, sondern vielmehr das Symptom einer zugrundeliegenden metabolischen Störung, die durch die Immunsuppression demaskiert wird (VAN HOOFF et al. 2004). In der Vergangenheit haben viele Studien einen direkten Zusammenhang der Immunsuppressiva und deren Dosis mit der Entstehung eines PTDM aufgezeigt (KASIKE et al. 2003, JINDAL & HJELMESÆTH 2000, HEISEL et al. 2004). Da die Diabetogenität der einzelnen Immunsuppressiva stark variieren kann, stellt die Wahl des immunsuppressiven Regimes eine Möglichkeit dar, die Entwicklung diabetischer Stoffwechsellagen frühzeitig zu beeinflussen. Die Wahl des Immunsuppressivums stellt somit einen modifizierbaren Risikofaktor dar (MARCHETTI 2001). Kortikosteroide sind klar mit gesteigerter Glukoseintoleranz (STARZL et al. 1964) und erhöhter PTDM-Inzidenz (RESIÆTER & HARTMANN 2001, DAVIDSON et al. 2003) korreliert. Die erweiterten Leitlinien nach Wilkinson et al., empfehlen eine rasche Dosisreduktion der Kortikosteroide nach TX (WILKINSON et al. 2005). Ein Entzug der Kortikosteroide nach Tag sieben post TX offenbarte keinen negativen Einfluss auf Rejektionen und verminderte zudem die PTDM-Inzidenz im Vergleich zu einem Dosisreduktionsverfahren (VAN HOOFF et al. 2004). Eine weitere Studie zeigte jedoch in 26% eine Wiederaufnahme der Kortikoidtherapie, da nach Absetzen der Kortikosteroide vermehrt Rejektionen auftraten (HOLLANDER et al. 1997).

Auch die Calcineurin-Inhibitoren TAC und CsA werden mit einem gesteigerten Risiko für PTDM in Verbindung gebracht. Dabei erwies sich TAC häufig als das stärker diabetogene Immunsuppressivum (Abbildung 1.5)(WOODWARD et al. 2003, MARCHETTI 2001, HEISEL et al. 2004). Einige Studien zeigten sogar ein fünffach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PTDM bei Patienten, die mit TAC behandelt wurden (VINCENTI et al. 2002, DAVIDSON et al. 2003). Eine Erhöhung der PTDM-Inzidenz nach einem und nach zwei Jahren konnten Woodward et al. in ihrer Untersuchung an Patienten, die mit TAC- bzw. mit CsA-basierten Regimen behandelt wurden, feststellen (WOODWARD et al. 2003). Nach einem Jahr lag eine PTDM-Inzidenz bei 9,4 bzw. 15,4%, nach zwei Jahren bei 8,4 bzw. 17,7% (jeweils CsA vs. TAC) vor. Eine Meta-Analyse von prospektiven Studien fand ein Odds Ratio von 0,25 für die Entwicklung eines PTDM bei Patienten, die mit CsA im Vergleich zu TAC behandelt wurden (HEISEL et al. 2004). Jedoch scheint der diabetogene Effekt von TAC dosisabhängig und zumindest teilweise reversibel zu sein

(VAN HOOFF et al. 2004). Senkt man den TAC-Spiegel-Zielbereich um 30% ab, so steigt die Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen um 24% (VAN HOOFF et al. 2004). Wird ein Calcineurin-Inhibitor in Verbindung mit Kortikosteroiden verabreicht, so zeigt sich ein additiver Effekt der beiden Immunsuppressiva im Bezug auf die Diabetogenität (WEIMER 2008).

Auch Kasiske et al. zeigen in ihrer Analyse des United Renal Data System (URDS), dass die kumulative Inzidenz innerhalb der Gruppe, die mit TAC behandelt wurde, zu den Zeitpunkten 3, 12 und 36 Monate in Gegenüberstellung mit der Vergleichsgruppe, die mit einem anderen Immunsuppressivum behandelt wurde, deutlich erhöht war (Abbildung 1.5)(KASIKE et al. 2003). Schon drei Monate post TX lässt sich eine signifikante Erhöhung bei Patienten mit TAC-Regimen nachweisen, welche im Verlauf der Behandlung bestehen bleibt (HOITSMA et al. 2006). Die Insulindosen der Patienten mit PTDM waren in einer Studie von Marcén et al. in der TAC-Gruppe deutlich erhöht. Daraus postulierte die Forschergruppe, dass Patienten die post TX mit TAC behandelt werden, an schwereren Formen des DM bzw. PTDM erkranken, als Patienten die mit CsA behandelt werden (MARCÈN et al. 2006).

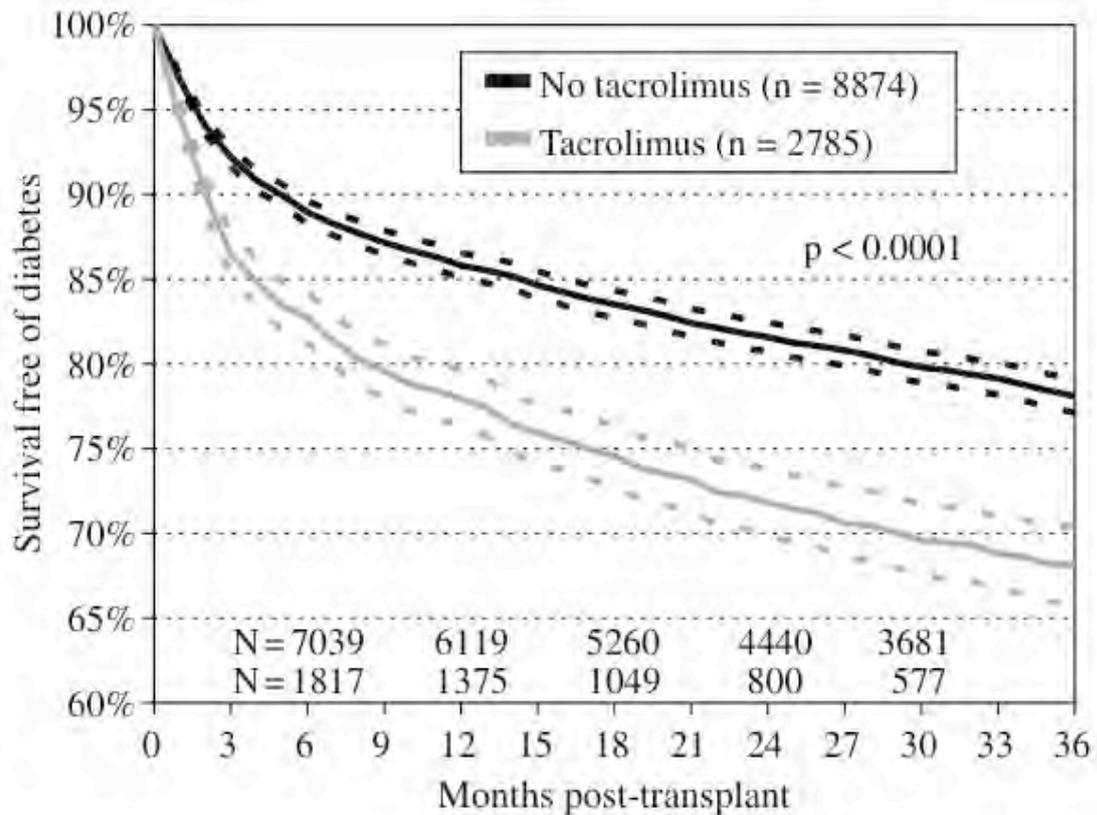


Abbildung 1.5: Verlauf des PTDM bei Patienten, die als Dauer-ISU TAC erhielten, im Vergleich zu Patienten mit einer anderen Dauer-Immunsuppressivum als TAC (nach KASISKE et al. 2003).

1.4 Diagnostische Kriterien für einen PTDM

Die Leitlinien nach Davidson et al. basieren ihre Definition des PTDM auf den Kriterien von ADA, WHO, IDF und ACE. Diese geben für die Diagnose drei unterschiedliche Möglichkeiten (Abbildung 1.6):

- Serum Glukose $\geq 200\text{mg/dL}$ ($11,1\text{mmol/L}$), ohne Nahrungskarenz von min. 8h mit klassischen Symptomen des DM (Polydypsie, Polyurie, unerklärlicher Gewichtsverlust).
- Nüchtern-Glukose $\geq 126\text{mg/dL}$ ($7,0\text{mmol/L}$), nach 8h Nahrungskarenz
- 2h Serum Glukose $\geq 200\text{mg/dL}$ ($11,1\text{mmol/L}$) im oralen Glukose Toleranztest (oGTT)

Erhöhte Blutzuckerwerte sollten in einer zweiten Untersuchung an einem anderen Tag bestätigt werden, bevor die Diagnose manifestiert wird.

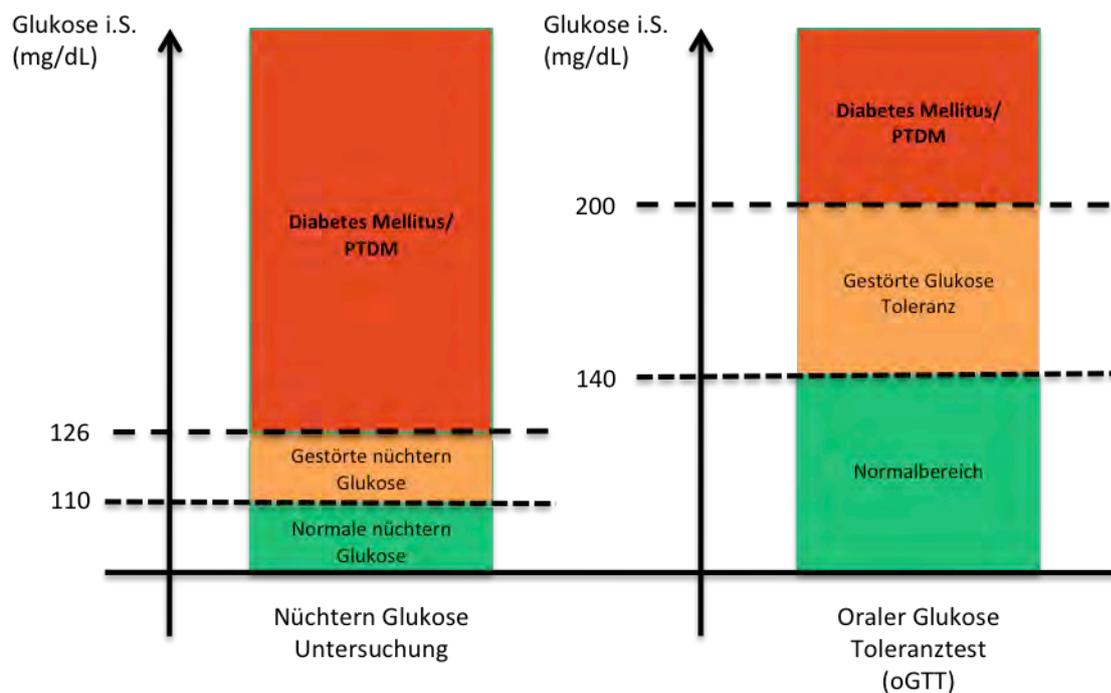


Abbildung 1.6: Diagnosekriterien für den DM und PTDM nach den Leitlinien (nach DAVIDSON et al. 2003).

Nach TX müssen die Patienten nicht zwingend deutliche Symptome zeigen. Oftmals bleiben diese, wie auch beim DM Typ 2, lange Zeit asymptomatisch. Erst wenn etwa 50 bis 80% der ursprünglichen Inselmasse des Pankreas bei einem Patienten verloren

gehen, wird ein DM manifest (BRENDDEL 2008). Bereits ein prä-diabetisches Stadium (gestörte Nüchtern-Glukose (IFG) und gestörte Glukosetoleranz (IGT)) weist ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines DM in der Normalbevölkerung auf (DAVIDSON et al. 2003).

1.5 Leitlinien zu Prävention und Management des PTDM

Die Leitlinien nach Davidson et al. teilen die Versorgung des Transplantationspatienten im Bezug auf den PTDM in zwei separate Phasen ein (DAVIDSON et al. 2003). Die erste Phase dient dazu, eine mögliche Entwicklung von PTDM zu verhindern; die zweite Phase dient vor allem dazu, den entstandenen PTDM „zu managen“.

In der ersten Phase vor TX sollte der Patient auf Parameter untersucht werden, die diesen a priori für die Ausbildung von PTDM disponieren. Neben den oben genannten Risikofaktoren sollte zudem eine komplette Anamnese des Patienten erstellt werden. Dazu zählt auch die Familienanamnese, um eventuelle familiäre Prädispositionen zu erkennen. Des Weiteren sollten die bei Verlaufsuntersuchungen erhobenen Glukosewerte des Patienten, seine weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, sowie der Status des metabolischen Syndroms in die Beurteilung des individuellen Risikoprofils einfließen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen PTDM sollten zudem die Wichtigkeit der Gewichtskontrolle und von zusätzlicher körperlicher Bewegung/Aktivität in Beratungsgesprächen bzw. Schulungen erläutert werden. Auch damit wird auf die Eigenverantwortung des Patienten verwiesen, die zur Verhinderung des PTDM oder bei einer eventuellen Behandlung eines entstandenen PTDM zur Therapieunterstützung genutzt werden kann und soll.

Nach erfolgter Evaluation des Patienten liegt es folglich an den Medizinerinnen ein individualisiertes immunsuppressives Regime, als modifizierbarer Risikofaktor, gemäß dem Risikoprofil des Patienten auszuwählen, um so die Diabetogenität für diesen auf ein minimales Maß zu reduzieren. Auch bei weiteren Untersuchungen vor TX sollte

weiterhin Augenmerk auf die Serumglukose gelegt werden, um Veränderungen im metabolischen Status des Patienten so früh wie möglich zu erkennen.

Die zweite Phase beginnt mit der Entstehung des PTDM. Das Hauptziel sollte die Verhinderung diabetischer Symptome sein. Dabei spielen sowohl das immunsuppressive Regime wie auch eine gezielte Versorgung des Patienten die zentrale Rolle. Im Hinblick auf die Immunsuppressiva sollte eine Reduktion der Kortikosteroide die erste Maßnahme darstellen, da dies in Studien die Glukosetoleranz deutlich verbesserte (HJELMESÆTH et al. 2001). Eine Reduktion dieser um lediglich 5mg/Tag ein Jahr post TX reduzierte die Anzahl der IGT-Patienten von 55% auf 34%. Jedoch muss der Transplantationsarzt das Risiko für eine Abstoßung nach Reduktion des Immunsuppressivum gegen das Risiko des PTDM abwägen (DAVIDSON et al. 2003).

Alle TX-Patienten sollten im Bezug auf den Glukosemetabolismus post TX weiterhin gescreent werden. In den ersten vier Wochen post TX empfiehlt die Leitlinie, dies mindestens einmal pro Woche mittels Nüchtern-Glukose-Bestimmung zu überprüfen. Auch 3, 6 und 12 Monate post TX ist bei dem Patienten eine Nüchtern-Glukose-Bestimmung durchzuführen. Danach sollte eine Kontrolle noch ein Mal jährlich vollzogen werden (DAVIDSON et al. 2003)(Abbildung 1.7). Jedoch scheinen diese Leitlinien heute nicht mehr auszureichen. In einer Studie von Armstrong et al. wurden Patienten an Hand von Nüchtern-Glukose (FPG) und mittels oGTT untersucht (ARMSTRONG et al. 2006). Würde man alleine die FPG-Ergebnisse zur Diagnosestellung heranziehen, so wären 65% der Patienten mit einem PTDM nicht diagnostiziert worden. In zukünftigen Studien bzw. klinischer Routine sollte daher nicht nur die FPG beachtet werden, sondern vielmehr auch ein oGTT durchgeführt werden (JOSS et al. 07). Auch Armstrong et al. empfehlen die Patienten generell mittels oGTT zu screenen (ARMSTRONG et al. 2006).

- Alle Patienten sollten auf Glukose-Metabolismusstörungen mittels nüchtern-Glukose-Untersuchungen in den folgenden Intervallen untersucht werden:
 - mindestens 1 Mal pro Woche in den ersten vier Wochen post TX
 - zu den Zeitpunkten 3,6 und 12 Monate post TX
 - folglich ein Mal pro Jahr
- Plasma Glukose sollten zudem regelmäßig auch im nicht nüchternen Zustand untersucht werden. Vorzugsweise wenn sich der Patient zur Kontrolle der Immunsuppressionsspiegel vorstellt.
- Orale Glukosetoleranztest sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient normale nüchtern-Glukose-Spiegel oder gestörte Glukosetoleranz aufweist.

Abbildung 1.7: Empfehlungen der Richtlinien zum Screening von NTX-Patienten post TX (nach DAVIDSON et al. 2003)

Entwickelt sich dennoch ein PTDM, sollte wie beim Typ 1 und Typ 2 DM die Nüchtern-Glukose intensiv beobachtet werden. Dazu wird auch der Patient in Form von Eigen-Überwachung (=Self-Monitoring) in die Pflicht genommen, um so die Glukosekontrolle zu verbessern. Zudem empfiehlt die Leitlinie regelmäßige Kontrollen der Blutfette, des Glykohämoglobins (HbA1c), sowie Überprüfungen der diabetischen Komplikationen inklusive einer Mikroalbuminurie (DAVIDSON et al. 2003).

Die Behandlung des PTDM sollte mit einem schrittweisen Herangehen (stepwise-approach) durchgeführt werden, wie es auch beim Typ 2 Diabetiker der Fall ist (Abbildung 1.8). Zu aller erst wird eine nicht-medikamentöse Therapie empfohlen, wenn der Patient nach TX im Glukosemetabolismus auffällig wird. Diese beinhaltet die Gewichtsabnahme bzw. -kontrolle, wodurch eine Insulinresistenz vermindert werden kann. Des Weiteren sollte der Patient ermutigt werden, seine zusätzliche körperliche Aktivität zu steigern und seine Ernährung anzupassen. Die nicht-medikamentöse Therapie beruht also im Grunde auf Lebensstilmodifikationen und Schulung, ähnlich zu den Schulungen, die zur Prävention des DM angeboten werden.

Eine orale anti-diabetische Monotherapie stellt den zweiten Schritt dar und ist anzuwenden, wenn durch die nicht-medikamentöse Therapie eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers nicht gewährleistet werden kann. Dafür stehen diverse

Medikamente zur Verfügung, die bei jedem Patienten gemäß dessen Risikoprofils anzupassen sind.

Reichen auch diese zur Kontrolle des Blutzuckers (Verhinderung von Hypo- bzw. Hyperglykämien) nicht aus, so können die oralen Anti-Diabetika (OAD) noch in Kombination verabreicht werden. Somit kann mittels verschiedener Wirkungsmechanismen in den Glukosemetabolismus eingegriffen werden. Auch hier richtet sich die Wahl der Kombination nach dem individuellen Risiko bzw. der Verträglichkeit des Patienten für die Wirkstoffe.

Als letzter Ausweg in der Behandlung des PTDM steht dem Kliniker noch das exogene Insulin zur Verfügung, welches entweder in Kombination mit einem OAD oder als Monotherapie verabreicht werden kann. Diese Therapieoption ist anzuwenden, wenn bei dem Patienten starke Glukoseentgleisungen auftreten.

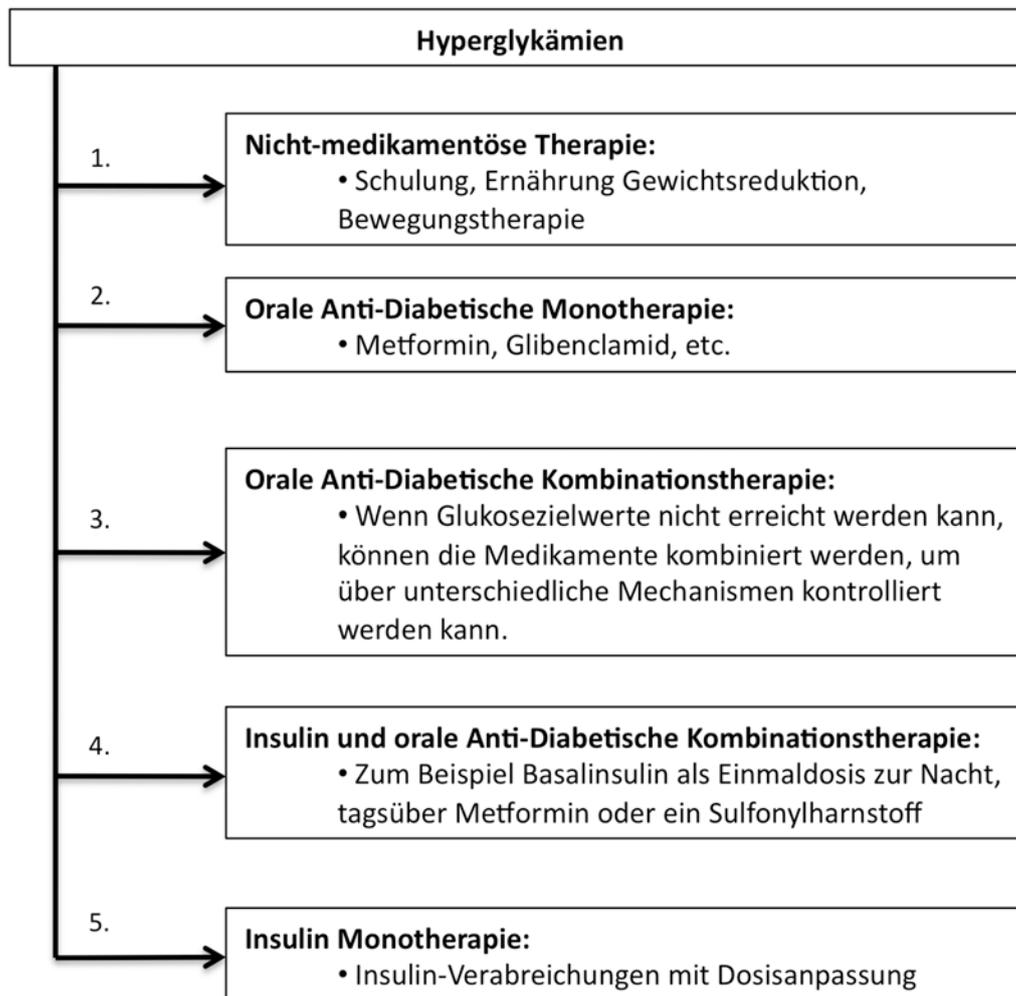


Abbildung 1.8: Stufenplan der medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes und des PTDM (nach MATTHAEI & HÄRING 2007, DAVIDSON et al. 2003).

1.6 Zielsetzung der Untersuchung

1.6.1 Kollektiv der retrospektiven Untersuchung

Ziel dieser Untersuchung an Nierentransplantatempfängern war die Evaluation der PTDM-Prävalenz am Transplantationszentrum Giessen des Universitätsklinikums Giessen und Marburg, Standort Giessen (UKGMSG), unter Anwendung aktueller und standardisierter Kriterien. Damit verbunden sollte das Kollektiv auf Parameter

untersucht werden, die als Risikofaktoren einen Einfluss auf die Entwicklung eines PTDM haben. Des Weiteren sollte überprüft werden, ob zusätzliche prädiktive Parameter aus dem Giessener Kollektiv identifiziert werden können.

1.6.2 Kollektiv der prospektiven Untersuchung

Ziel dieser prospektiven Pilotuntersuchung bei Patienten, die für eine Lebendnierenspendentransplantation vorbereitet werden, war zum einen die Implementierung von Standards zur Erfassung von Glukosemetabolismusstörungen vor und im Verlauf nach Nierentransplantation. Zum anderen sollte in diesem prospektiven Setting versucht werden, die PTDM-Prävalenz zu ermitteln sowie den PTDM genauer zu charakterisieren und mögliche, weitere prädiktive Risikofaktoren zu identifizieren. Des Weiteren sollte der Stellenwert bzw. der Prädiktionswert eines oGTT im Zeitverlauf gegenüber der Nüchtern-Glukose Bestimmung evaluiert werden.

Gleichzeitig bestand die Aufgabe, eine PTDM-Datenbank zu erstellen, in der zunächst beschränkt auf das Transplantationszentrum Giessen die Ergebnisse der Nierentransplantationen im Bezug auf PTDM dokumentiert werden sollten. In einem weiteren Schritt soll diese Datenbank zu einem regionalen PTDM-Register ausgebaut werden.

2 Material und Methoden

2.1 Kollektiv der retrospektiven Untersuchung

2.1.1 Beschreibung des Vorhabens

Alle konsekutiven Nierentransplantationen der Jahre 2000 bis einschließlich 2006, die im Transplantationszentrum Giessen des UKGMSG durchgeführt wurden, sollten retrospektiv auf die Entstehung von PTDM analysiert werden. Dabei blieb die Art der Spende (postmortal oder Lebendspende) außer Acht.

2.1.2 Kriterien

2.1.2.1 Einschlußkriterien

- Patienten >18 Jahre und <80 Jahre
- Patienten nach Nierentransplantation am Transplantationszentrum Giessen
- Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus
- Verfügbares Follow-up von mindestens 12 Monaten

2.1.2.2 Ausschlußkriterien

- Patienten <18 Jahre und >80 Jahre
- Patienten mit Nierentransplantation an anderem TX-Zentrum
- Patienten mit vorbekannten Diabetes mellitus
- Patienten nach simultaner Insel-Nieren-Transplantation mit vorbekanntem DM Typ 1
- Patienten mit chronischer Rejektion
- Patienten – Lost to Follow-up

2.1.2.3 Diagnosekriterien für den PTDM

Die Diagnose des Diabetes mellitus bei den Patienten im Kollektiv der retrospektiven Untersuchung beruhte auf folgenden Kriterien:

1. Persistierende Erhöhungen der Nüchtern-Glukose ($>126\text{mg/dL}$) über den Tag 90 post transplantationem
2. Medikamentöse Behandlung des Patienten post transplantationem mittels oralen Anti-Diabetika oder Insulin
3. Pathologischer oGTT (2h-Wert $>200\text{mg/dL}$) post transplantationem
4. Diagnose eines PTDM in ärztlicher Dokumentation
5. Bei Gelegenheitsglukosemessungen mit Werten $>200\text{mg/dL}$ und zusätzlichen klassischen Symptomen des Diabetes mellitus, wie Dysurie, Polydypsie, oder unerklärlicher Gewichtsabnahme

Die Nüchtern- bzw. oGTT-Grenzwerte basieren auf den Empfehlungen zur Diagnose des Diabetes mellitus der American Diabetes Association (ADA 06), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)(MATTHAEI & HÄRING 2007) und den Leitlinien des Internationalen Expertenkommittees zum PTDM nach Davidson et al. bzw. Wilkinson et al. (DAVIDSON et al. 2003, WILKINSON et al. 2005).

2.1.3 Ablauf der Evaluation des retrospektiven Kollektivs

In den Jahren 2000 bis 2006 erhielten insgesamt $n=270$ Patienten ein Nierentransplantat am Transplantationszentrum Giessen der UKGMSG. Nach Identifikation dieser Patienten erfolgte primär eine Sichtung der vorhandenen schriftlichen Dokumentation der Patientenakten (stationär mit Vorbereitung und post-stationär). Sekundär wurde das klinische Informationssystem (KIS)(Arztbriefe und Laborbefunde) gesichtet, um weitere Informationen bzw. die gesuchten Parameter zu extrahieren.

Die dabei gewonnenen Daten wurden in einen schriftlichen Auswertungsbogen (siehe Appendix 1) übertragen und folglich in eine eigens dafür erstellte Datenmatrix (siehe Appendix CD) eingegeben.

Patienten, die eine erfolgreiche Transplantation hatten, werden oftmals nach einer relativ kurzen Follow-up-Phase für die Nachbetreuung an ihren niedergelassenen Nephrologen übergeben. Dieser versorgt den Patienten folglich weiter und generiert die dazu notwendigen Daten vor Ort. In solchen Fällen, wurde entweder der niedergelassen Nephrologe kontaktiert und gebeten, die Daten zu übermitteln, oder dieser vor Ort besucht. Dabei wurden die notwendigen Informationen aus den lokalen Daten-Archivierungssystemen gewonnen.

2.1.4 Patientenkollektiv

In den Jahren 2000 bis 2006 wurden am Transplantationszentrum Giessen des UKGMSG insgesamt 270 Nierentransplantationen gelistet.

Von diesen 270 Fällen bestand bei n=27 Fällen ein vorbekannter Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2, welcher auch Ursache für die Transplantation war (Abbildung 2.1).

Weitere 20 Patienten hatten einen vorbekannten Diabetes mellitus Typ 1 und erhielten eine simultane Insel-Nieren-Transplantation (SIK) in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des UKGMSG.

Von den verbleibenden 223 Patienten fielen zwei Patienten auf Grund des Alters aus der Evaluation heraus. Bei zwei weiteren Patienten handelte es sich um eine Re-Transplantation am Transplantationszentrum Giessen, nach vorausgegangener primärer Transplantation an einem auswärtigem Zentrum. Bei 16 Patienten kam es zu einem frühen Nierentransplantatversagen innerhalb der ersten 89 Tage nach TX. Auch diese Patienten wurden nicht in die Evaluation aufgenommen.

Von den verbleibenden 203 Patienten waren für 22 Patienten keine ausreichenden Datensätze für die ersten 12 Monate post TX verfügbar (= Lost-to-Follow-up).

Somit verblieben für die Evaluation insgesamt 181 Patienten (67,3% aller am Transplantationszentrum Giessen transplantierten Patienten).

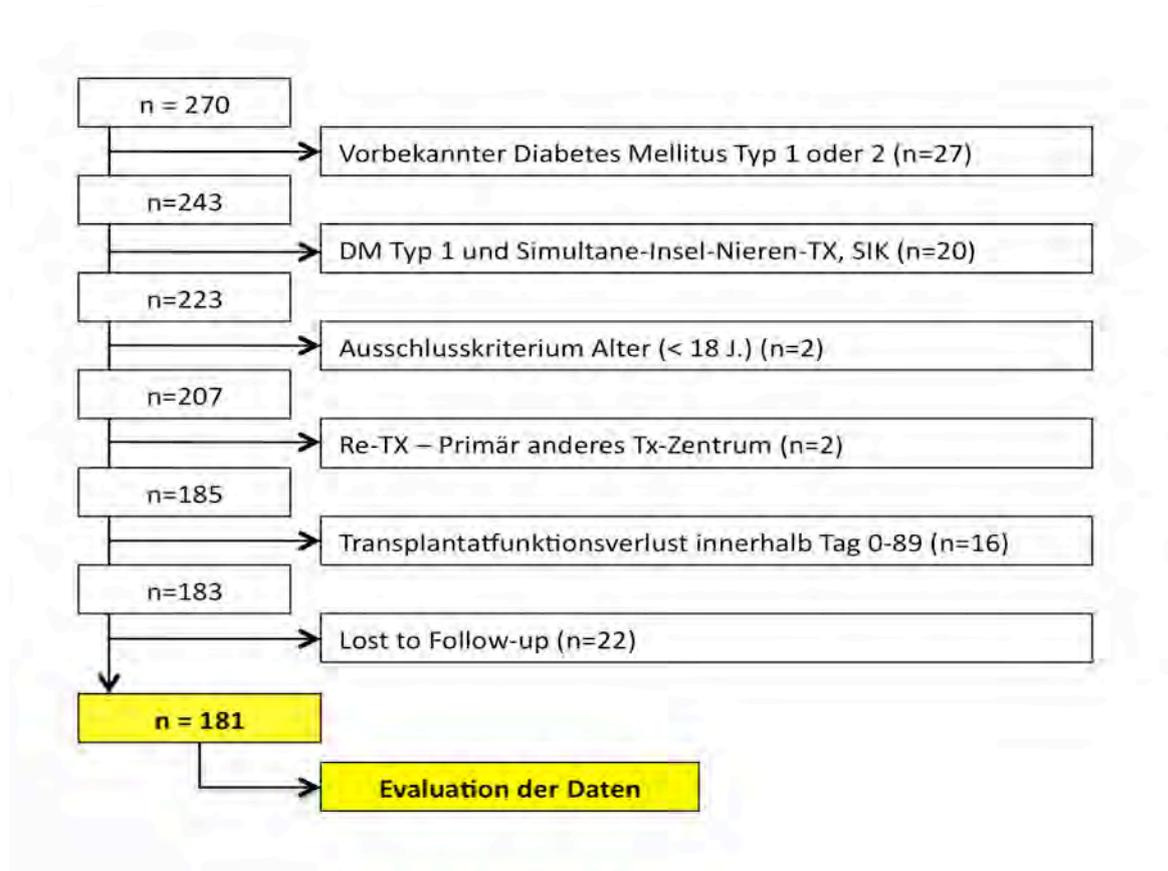


Abbildung 2.1: Rekrutierung des retrospektiven Patientenkollektivs

2.1.5 Dokumentierte Parameter

Die folgenden Parameter wurden bei der Evaluation der schriftlichen und elektronischen Patientenakte in die Datenmatrix für die Analyse aufgenommen und übertragen:

2.1.5.1 Demographische Daten

- Patienten-Identifikation (Transplantationsjahr + Transplantationsnummer)
- Geburtsdatum bzw. Alter (Datum bzw. Jahre)
- Geschlecht (m/w)
- Größe (cm)
- Gewicht vor Transplantation (kg)
- Gewicht ein Jahr post transplantationem (kg)
- Raucherstatus (ja/nein)
- Blutdruck vor Transplantation (mmHg)
- Blutdruck ein Jahr post transplantationem (mmHg)
- Dialyseart (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Hämofiltration)
- Dauer an Dialyse (Monate)
- Histokompatibilitätsantigene (A, B, DR)

2.1.5.2 Anamnese

- Vorbestehender Diabetes mellitus (ja/nein)
- Bekannte vorbestehende gestörte Glukosetoleranz (ja/nein)
- Bekannte vorbestehende gestörte Nüchtern-Glukose (ja/nein)
- Hyperurikämie (ja/nein)
- Hypertonie (ja/nein)
- Nierengrunderkrankung (nähere Info in Kapitel 2.1.8)
- Sonstige Erkrankungen (Freitext)
- Medikation ein Jahr post transplantationem (Medikament, Wirkstoff, Dosis)
- Virologie bei Transplantation (Hepatitis A/B/C, Cytomegalie)

2.1.5.3 Synopsis der erhobenen Parameter

Tabelle 2.1a: Erhobene Parameter					
Parameter (Einheit)	Screening-Untersuchung	3-Monats-Untersuchung	6-Monats-Untersuchung	12-Monats-Untersuchung	
Datum der Transplantation (Datum)		X			
Spendenart (Postmortale Spende, Lebendspende)		X			
Übereinstimmung des Geschlechtes von Spender und Empfänger (ja/nein)		X			
Kalte Ischämiezeit (Minuten)		X			
Abstoßungsrisiko (0,1,2,3,4,5)	X				
Abstoßungsreaktion (ja/nein)		X	X	X	
Anzahl der Abstoßungsreaktionen (n)		X	X	X	
Histokompatibilitätsantigene des Empfängers	X				
Histokompatibilitätsantigene des Spenders		X			
Immunsuppression Regime initial (Art, Dosis)		X			
Immunsuppression-Regime (Art, Dosis)		X	X	X	X
Immunsuppressionsspiegel (mg/dL)*		X	X	X	X
Nüchtern-Glukose im Serum (mg/dL)*	X	X	X	X	X
Kreatinin im Serum (mg/dL)*	X	X	X	X	X
Glomeruläre Filtrationsrate (mL/min)*	X	X	X	X	X
HbA1c (%)	X	X	X	X	X
Freie Fettsäuren (mmol/L)	X	X	X	X	X
Cholesterin (mg/dL)	X	X	X	X	X
Triglyceride (mg/dL)	X	X	X	X	X
HDL- Cholesterin (mg/dL)	X	X	X	X	X
LDL- Cholesterin (mg/dL)	X	X	X	X	X

* Zusätzlich wurden Proben zu den Zeitpunkten Tag 1, Tag 7 und Tag 30 analysiert

Tabelle 2.1b: Erhobene Parameter					
Parameter (Einheit)	Screening-Untersuchung	3-Monats-Untersuchung	6-Monats-Untersuchung	12-Monats-Untersuchung	
Lipoprotein a (mg/dL)	X	X	X	X	X
Homocystein (µmol)	X	X	X	X	X
Thromboplastinzeit (TPZ)(=Quick) (%)	X	X	X	X	X
Partielle Thromboplastinzeit (PTT) (sec)	X	X	X	X	X
Fibrinogen (g/L)	X	X	X	X	X
Glucagon (µg/mL)	X	X	X	X	X
Freies Trijodthyronin (FT3) (ng/mL)	X	X	X	X	X
Freies Tetrajodthyronin (FT4) (ng/dL)	X	X	X	X	X
Thyreotropin basal (TSH) (mU/L)	X	X	X	X	X
Adiponektin (µmol/L)	X	X	X	X	X
Proinsulin (µg/mL)	X	X	X	X	X

2.1.6 Kooperierendes labormedizinisches Institut

Laborwerte, welche das Transplantationszentrum Giessen erhob, wurden am Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie des UKGMSG, unter der Leitung von Prof. Dr. N. Katz (Zentrallabor, Leitung: Prof. Dr. N. Katz, Gaffkystrasse 11, 35392 Giessen) analysiert.

Proben der Patienten, die nach TX durch ihren niedergelassenen Nephrologen weiter betreut wurden, sind in den dort angeschlossenen bzw. kooperierenden labormedizinischen Instituten analysiert worden.

2.1.7 Zuweisung der Patienten in Untersuchungsgruppen

Alle 181 Patienten des analysierten Kollektivs wurden mit den in Kapitel 2.1.3 beschriebenen Diagnosekriterien evaluiert.

Erhöhte Nüchtern-Glukosewerte innerhalb der ersten 89 Tage post TX wurden nicht als PTDM definiert. Persistierten diese jedoch über den Tag 90 hinaus, so wurden die Patienten folglich der PTDM-Gruppe zugeordnet.

Patienten, die eines der Diagnosekriterien erfüllten, wurden der Analysegruppe PTDM zugeordnet. Alle anderen Patienten sind der Gruppe No-PTDM zugeordnet worden (Abbildung 2.2).

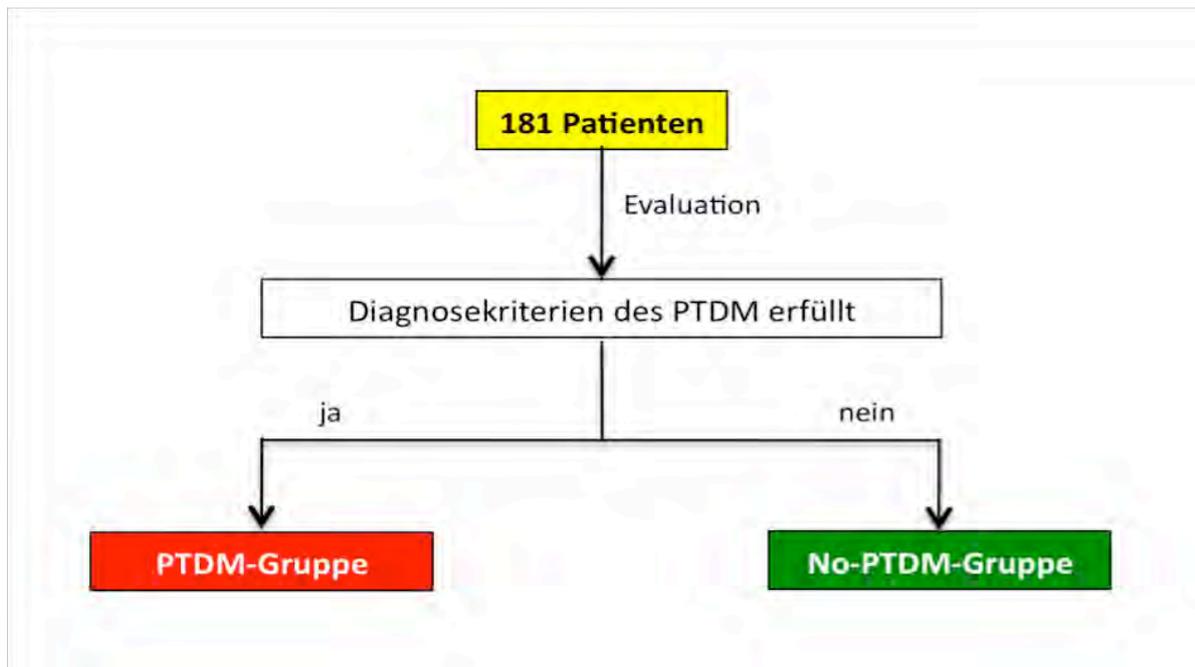


Abbildung 2.2: Schema der Zuweisung der Patienten zu den Untersuchungsgruppen

2.1.8 Kategorisierung nach Nierengrunderkrankungen

Auf Grund der hohen Anzahl von Nierengrunderkrankungen wurde diese in Gruppen zusammengefasst, um die Evaluation und statistische Auswertung zu vereinfachen bzw. zu ermöglichen. Dabei wurden folgende Gruppen erstellt und die Grundkrankheiten zugeordnet:

1. Obstruktive (=postrenale) Nierenfunktionsstörungen (NFS)
 - Hydronephrose
 - Nephrolithiasis
 - Refluxnephropathie

2. Infektiöse NFS
 - Balkan Nephritis
 - Chronische Pyelonephritis
 - Interstitielle Nephritis

3. Sekundäre NFS in Folge angeborener Systemerkrankungen
 - Alport Syndrom
 - Autosomal dominant polycystische Nierenerkrankung (ADPKD)
 - Familiär juvenile Nephropathie
 - IgA Nephritis
 - Orofaciodigitalem Syndrom mit polycystischen Nierenveränderungen
 - Zystennieren

4. Sekundäre NFS in Folge erworbener Systemerkrankungen
 - Benigne Nephrosklerose
 - Nierenamyloidose
 - Renale Manifestation der Sarkoidose

5. Nierenbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen
 - Rapid progressive Glomerulonephritis (RPGN)
 - Systemischer Lupus Erythematodes

6. Chronische Glomerulonephritiden

7. Sonstige Erkrankungen
 - Analgetikanephropathie
 - Fokal segmental sklerosierende Glomerulosklerose
 - Hämolytisch urämisches Syndrom
 - Medikamenteninduzierte Niereninsuffizienz
 - Plasmazytomniere
 - Schrumpfnieren
 - Unklare Genese

2.1.9 Statistische Methoden

Die deskriptive Beschreibung der Parameter erfolgte bei Normalverteilung durch den arithmetischen Mittelwert sowie dessen Standardabweichung. Lag keine Normalverteilung vor, wurden der Median sowie das Minima und das Maxima des Parameters angegeben. Abbildungen zeigen teilweise auch den Mittelwert und die dazugehörigen Standardfehler der Mittelwerte.

Die statistische Analyse der Risikofaktoren wurde unter Zuhilfenahme des Instituts für Medizinische Informatik, AG Statistik, unter der Leitung von Dr. R. H. Bödeker (Heinrich-Buff-Ring 44, 35392 Giessen) durchgeführt. Die Datensätze wurden mit der Statistiksoftware SAS (Version 9.1.3, SAS Institute, Cary, NC, USA) analysiert.

Die diskreten Parameter wurden mittels Fisher's Exact Test in der univariaten Zusammenhangsanalyse des Parameters mit Blick auf die Entstehung von PTDM als Risikofaktor bestimmt. Die stetigen Parameter wurden sowohl mit dem Wilcoxon-Test wie auch dem Median-Test auf den univariaten Zusammenhang überprüft.

Mittels logistischer Regression wurde der multivariate Zusammenhang der univariat signifikanten Parameter auf die Entstehung von PTDM im Beobachtungszeitraum analysiert. Dafür diente der Chi-Square-Test als statistische Methode.

Der Zusammenhang der einzelnen möglichen Einflussgrößen untereinander wurde mit dem zweiseitigen Fisher's Exact Test überprüft.

Das Signifikanzniveau zur Beurteilung der Parameter wurde auf das 95% Konfidenzintervall ($p \leq 0,05$) festgelegt.

Signifikanzniveau	*	$p \leq 0,05$	signifikant
	**	$p < 0,01$	hoch signifikant

2.2 Kollektiv der prospektiven Untersuchung

2.2.1 Beschreibung des Vorhabens

Alle ab dem 01. Juli 2006 am Transplantationszentrum Giessen des UKGMSG auf eine Lebendspenden-Nierentransplantation vorbereiteten Patienten wurden bezüglich ihres metabolischen Stoffwechselstatus gescreent. Der Follow-up-Zeitraum betrug maximal 12 Monate post TX. Alle bis zum 15. März 2008 durchgeführten Untersuchungen flossen in die Analyse ein.

2.2.2 Kriterien

2.2.2.1 Einschlußkriterien

- Alter >18 Jahre und <75 Jahre
- Patienten vor Lebendspenden-Nierentransplantation
- Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus
- Annahme zur Lebendspenden-Nierentransplantation durch die Lebendspendenkommission
- Schriftliche Einverständniserklärung

2.2.2.2 Ausschlußkriterien

- Alter <18 Jahre und >75 Jahre
- Fehlende Einverständniserklärung
- Patienten vor postmortaler Nierenspenden Transplantation
- Bestehende Schwangerschaft bzw. Stillperiode
- Risiko für/ oder manifeste AIDS (HIV)- Erkrankung und/ oder Hepatitis
- Akute Erkrankung innerhalb der letzten zwei Wochen vor der Untersuchung
- Blutspende innerhalb der letzten vier Wochen vor der Untersuchung
- Bekannte Drogen-/ Medikamentenabhängigkeit
- Chronischer Alkoholmissbrauch
- (Bioimpedanz-Messung: Pacemaker)

2.2.2.3 Abbruchkriterien

- Widerruf der Einverständniserklärung
- Chronische Rejektion
- Transplantatfunktionsverlust

2.2.2.4 Diagnosekriterien für den PTDM

Die Diagnose des PTDM gründete sich auf die Ergebnisse im oGTT. Laut der Leitlinien des Expertenkommittees, der ADA und der DDG werden Patienten, die einen 2h-Wert von $>200\text{mg/dL}$ haben, als PTDM-Patienten bzw. DM-Patienten (vor TX) manifestiert. Liegt der 2h-Wert im Bereich von $\geq 140\text{mg/dL}$ bis $\leq 199\text{mg/dL}$, so besteht bei dem Patienten eine gestörte Glukosetoleranz (IGT)(vergleiche Abbildung 1.6 bzw. Tabelle 2.2).

Liegt der 0 Minuten-Wert (= Nüchtern-Glukose) im Bereich von 110 bis 125mg/dL , so weist der Patienten eine gestörte Nüchtern-Glukose auf. Bei Nüchtern-Glukose-Werten ab 126mg/dL gilt der Diabetes als diagnostiziert, sollte sich aber in einer weiteren Untersuchung bestätigen.

Tabelle 2.2: Diagnosekriterien für den PTDM, nach den Leitlinien des Expertenkomitees, der ADA und der DDG (nach DAVIDSON et al. 2003, Kerner et al. 2004 (DDG), ADA 2006).

Diagnose	Bestimmt aus	Glukosekonzentration
Gestörte nüchtern Glukose	nüchtern BZ oder 0'-Wert oGTT	110mg/dL ≤ Wert ≤ 126mg/dL
Gestörte Glukosetoleranz	120'-Wert oGTT	140mg/dL ≤ Wert ≤ 199mg/dL
Post-transplantations Diabetes Mellitus	120'-Wert oGTT	Wert ≥ 200mg/dL

2.2.3 Patientenkollektiv

Der Untersuchungszeitraum wurden am Transplantationszentrum Giessen des UKGMSG insgesamt 25 Patienten für eine Lebendspenden-Nierentransplantation gemeldet und vorbereitet. Von diesen 25 Patienten wurde ein Patient von der Untersuchung ausgeschlossen, da bekannt war, dass dieser nach TX in sein Heimatland zurückkehren würde und folglich nicht mehr für die Follow-up-Untersuchungen zur Verfügung stehen würde (Abbildung 2.3). Ein weiterer Patient gab keine Einverständniserklärung für die Untersuchung. Folglich wurden n=23 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraumes vor der Transplantation auf einen gestörten Glukosemetabolismus untersucht. Bei insgesamt zwölf Patienten konnte zwischenzeitlich bereits eine Nierentransplantation nach Lebendspende durchgeführt werden.

Der Beobachtungszeitraum jedes Patienten ist vorerst auf ein Jahr post TX beschränkt.

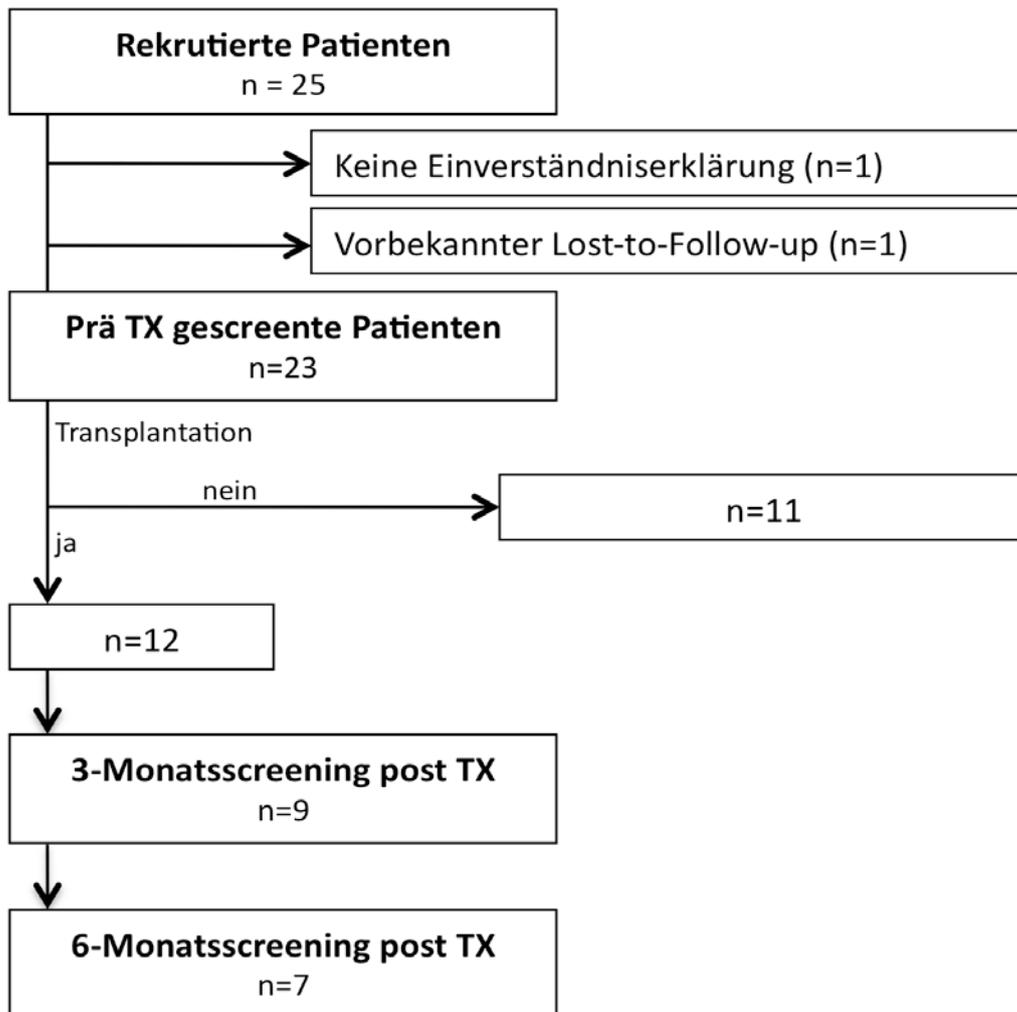


Abbildung 2.3: Übersicht der rekrutierten, eingeschlossen und gescreenten Patienten

2.2.4 Durchführung bzw. Ablauf der Untersuchung

Im Transplantationszentrum der UKGMSG werden alle potentiellen Nierentransplantationskandidaten für eine Aufnahme auf die Transplantationswarteliste bei Eurotransplant, der Vermittlungsstelle für Organtransplantationen der Benelux-Länder, Deutschlands, und weiteren Ländern, vorbereitet. Die Möglichkeit einer Lebendspende durch eine Person aus dem engeren Umfeld des Patienten, erfolgte eine Einzelfallprüfung durch die Lebendspendenkommission. Stimmt diese einer

Lebendspenden-Nierentransplantation zu, folgen Untersuchungen bei Empfänger und potentiell dem Empfänger hinsichtlich der medizinischen Eignung.

Im Zuge dieser prä-TX-Untersuchungen implementierten wir die Tests zur Evaluation des Glukosestoffwechsels (siehe auch Kapitel 2.2.5.1).

Vor der Untersuchung wurde jeder Patient durch einen Arzt der Nierentransplantationsambulanz mündlich über die Untersuchung und potentielle Risiken aufgeklärt, und erhielt eine Patienteninformation bzw. Patientenaufklärung (Appendix 2). Erst nach Zustimmung und Vorlage der Unterlagen wurde ein Untersuchungstermin vereinbart. Die Patienten wurden im Vorfeld der geplanten Untersuchung nochmals telefonisch kontaktiert, um eventuell aufgekommene Fragen klären zu können.

Dem Vorhaben wurde seitens der Ethikkommission am Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen zugestimmt (Aktenzeichen 89/07).

Testbeginn war jeweils um acht Uhr morgens nach einer vorausgegangenen Fastenperiode von mindestens 10 Stunden (Abbildung 2.4). Nach Erfassung der demographischen Parameter wurde eine Venenverweilkanüle (Vasofix® Safety, B.Braun Ag, Melsungen) in eine geeignete Unterarmvene platziert. Darüber wurde dem Patienten primär (Zeitpunkt 0 Minuten [0M]) Blut zur Bestimmung der begleitenden Laborparameter entnommen (max. 70ml). Für einzelne Parameter erfolgte eine sofortige Lagerung im Kühlschrank oder auf Eis, bevor die Proben am Ende der Testreihe zur Bestimmung verschickt wurden. Die Bestimmung der Serumglukose erfolgte aus kapillärem Blut aus einer Fingerbeere oder dem Ohrläppchen.

Unmittelbar nach der Entnahme der Nüchtern-Proben bekam der Patient die standardisierte Glukoselösung (Accu-Chek® Dextro O.G-T.®, Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen) zu trinken. Diese war innerhalb von fünf Minuten zu verzehren. Während des gesamten Testverlaufs waren die Patienten gehalten sich weder körperlich zu betätigen, noch zu rauchen, oder etwas zu sich nehmen.

Nach 60 Minuten (60M) und 120 Minuten (120M) wurden dem Patienten Proben für die Bestimmung der 60M- bzw. 120M- Werte (BZ, Insulin, C- Peptid) entnommen.

Nach dem Testende wurde die Venenverweilkanüle des Patienten entfernt.

Bei allen Patienten wurde zudem eine Messung zur Körperzusammensetzung mittels Bioimpedanz-Analyse (BIA) durchgeführt. Ausschlusskriterium für diese Untersuchung war das Tragen eines Herzschrittmachers oder Defibrillators.

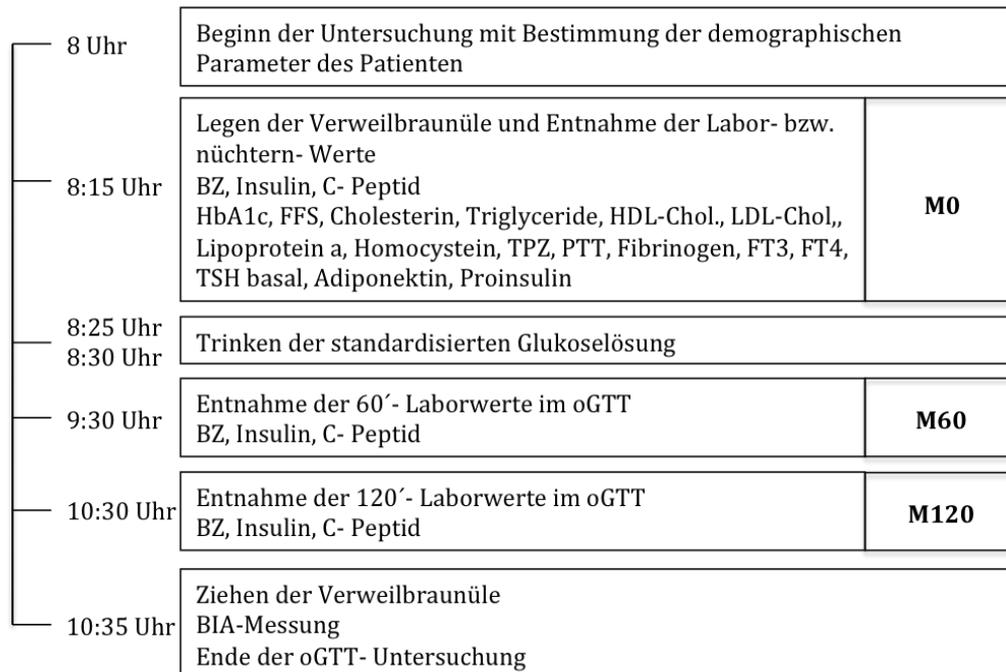


Abbildung 2.4: Untersuchungsablauf

Dieser Untersuchungsablauf (Abbildung 2.4) wird jeweils vor NTX (T0), sowie 3 (T3), 6 (T6) und 12 Monate (T12) nach Transplantation durchlaufen.

Den zeitlichen Verlauf der Untersuchungen von der Meldung für eine Lebendspenden-Nierentransplantation bis zum vorläufigen Ende des Beobachtungszeitraumes (= T12 post TX) veranschaulicht Abbildung 2.5.

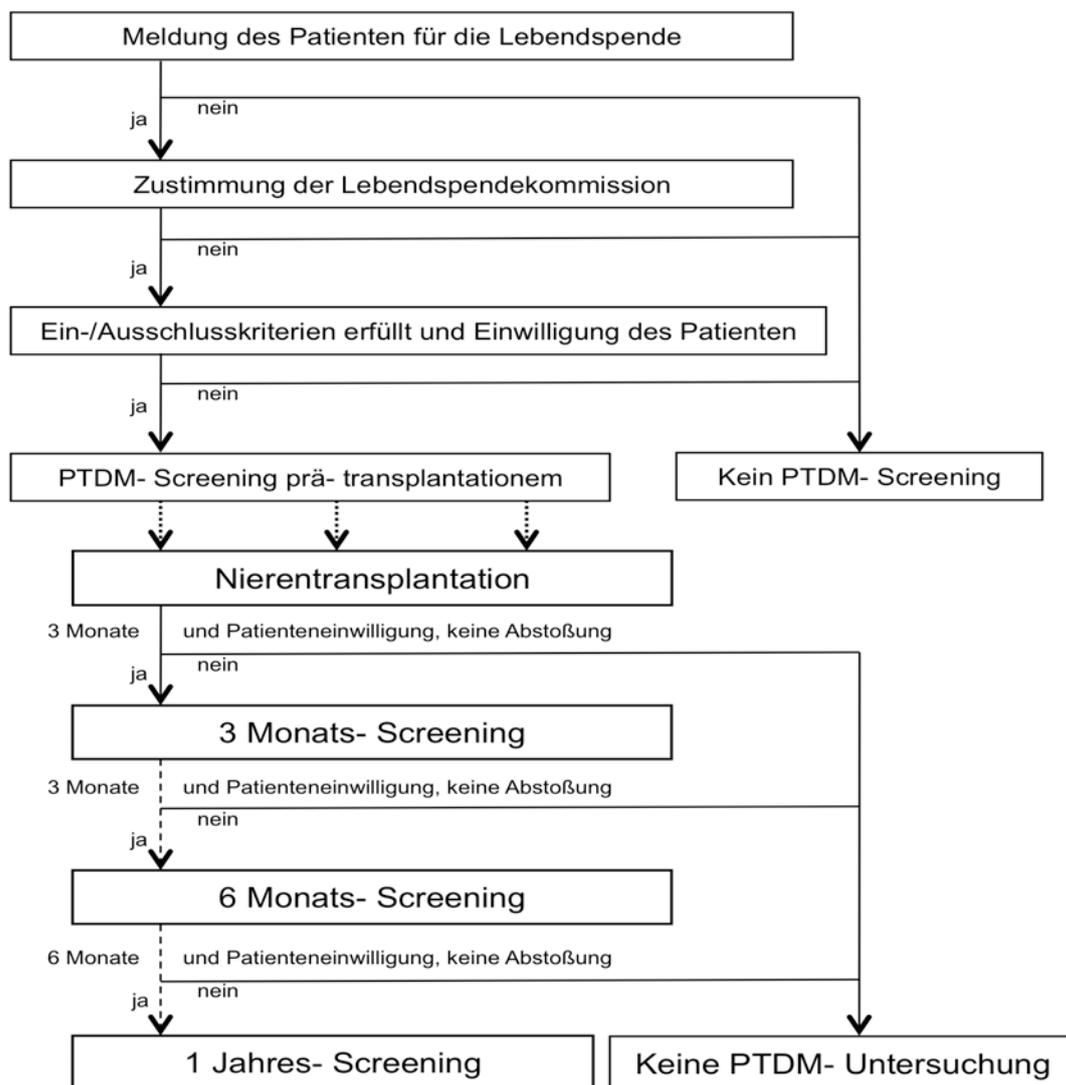


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung des zeitlichen Studien-/ Untersuchungsablaufs

2.2.5 Untersuchungen

2.2.5.1 Oraler Glukose-Toleranztest und Glukosebestimmung

Für die Bestimmung der Serumglukose wurde dem Patient mittels Stechhilfe (Accu-Chek® Softclix Pro, Roche Diagnostics GmbH, Grenzach-Wyhlen) peripher (zumeist an der Fingerbeere) eine Wunde zugefügt, über welche Blut in eine Kapillare (Kunststoff-Einmal-Kapillaren, 20 μ L end-to-end, Care Diagnostica, Voerde) aufnahm. Diese wurde

direkt nach dem Befüllen mit peripherem Blut in ein Probengefäß (Probengefäße 2mL vorbefüllt mit 1mL Systemlösung, Care Diagnostica, Voerde) gegeben. Die Messung der kapillären Blutglukose erfolgte dann am Glukosemessgerät (Eco Twenty-Glucoseanalyzer, Care Diagnostica, Voerde) nach folgender Messmethode:

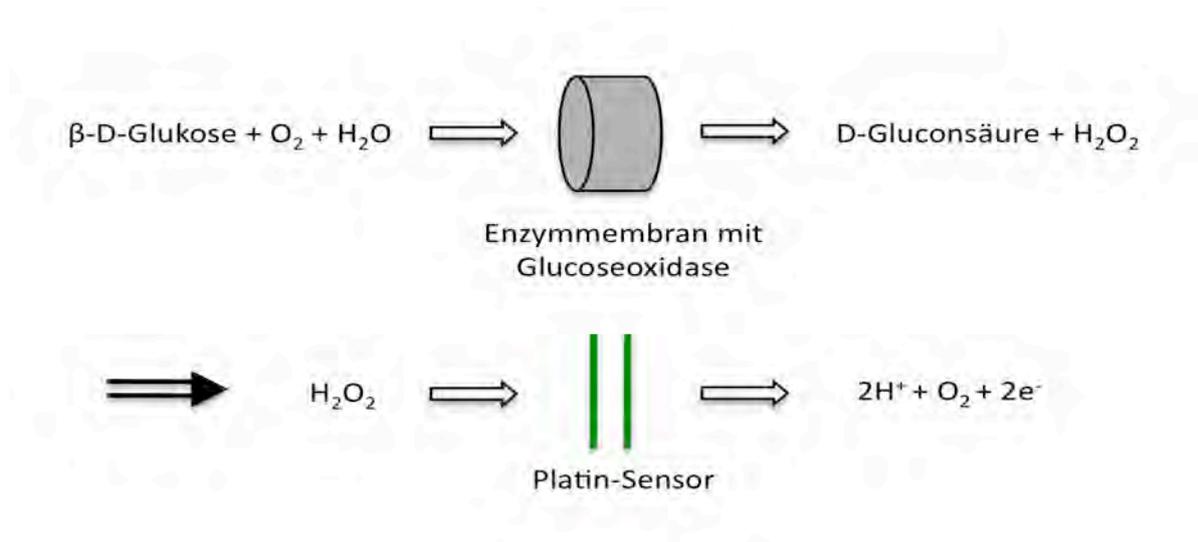


Abbildung 2.6: Methode zur Glukosebestimmung

Umwandlung der β - D- Glucose aus dem Serum mittels des Enzyms Glucoseoxidase. Dabei entsteht Wasserstoffperoxid (H_2O_2), welches an der Platin-Sensor- Elektrode quantitativ erfasst wird. H_2O_2 ist der Glucosekonzentration i.S. proportional.

Der orale Glukose-Toleranztest ist ein standardisiertes Testverfahren zum Nachweis eines gestörten Glukosemetabolismus und zur Frühdiagnostik des Diabetes mellitus bzw. PTDM. Dafür wird dem Patienten eine standardisierte Glukoselösung (75g Glukose auf 250-300mL Flüssigkeit) oral verabreicht und der Verlauf des Blutzuckers durch postprandiale Messungen (zu den Zeitpunkten M60 bzw. M120) evaluiert.

Die Evaluation der Ergebnisse erfolgt im Einklang mit der in Kapitel 1.4 bzw. Abbildung 1.6 gezeigten Methode.

2.2.5.2 Bioimpedanzmessung

Die Bestimmung der Körperzusammensetzung wurde in der Clinical Research Unit (CRU) der MPIII des UKGMSG durchgeführt. Dafür wurde dem Patienten auf dessen „bevorzugten“ Körperseite am Handrücken und am Fußrücken zwei Ag/AgCl-Hautelektroden (Bianostic- Classic®- Elektrode, Data Input GmbH, Darmstadt) angelegt. Diese wurden mit dem Bioimpedanzmessgerät (Body Impedance Analyzer BIA 2000-1, Data Input GmbH, Darmstadt) verbunden. Für die Messung wurde der Patient auf einem variablen Behandlungsstuhl in die waagrechte Position verbracht.

Die Auswertung der Messdaten erfolgt mittels Evaluationssoftware Nutri Plus® (Version 5.3, Data Input GmbH, Darmstadt).

2.2.6 Erfasste/erhobene Items/Parameter

Neben den Items/Parametern, die bereits im retrospektiven Kollektiv erfasst/erhoben wurden (siehe Kapitel 2.1.5), erweiterte sich der Datensatz im Kollektiv der prospektiven Untersuchung um folgende Parameter:

2.2.6.1 Oraler Glukose-Toleranztest

- Glukose zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten (mg/dL)
- Insulin i.S. zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten (mg/dL)
- C-Peptid i.S. zu den Zeitpunkten 0, 60 und 120 Minuten (mg/dL)

2.2.6.2 Bioimpedanzmessung

- Bauchumfang (cm)
- Körpergesamtwiderstand (Zahl)
- Handwiderstand (Zahl)
- Fußwiderstand (Zahl)
- Körperimpedanz (Zahl)
- Prüfsumme (Zahl)

2.2.7 Berechnete Werte

Das Homeostatic Model Assessment (HOMA) ist eine Methode zur Bestimmung der β -Zell-Funktion und der Insulinresistenz ohne dafür einen aufwendigen Clamp-Test durchführen zu müssen. Dabei werden für die Berechnung lediglich Nüchtern-Glukose und Nüchtern-Insulin benötigt (WALLACE et al. 2004).

Die Insulinresistenz nach dem HOMA-Model wird mit folgender Formel bestimmt:

$$HOMA1 - IR = \frac{NüchternInsulin_{plasma} \left[\frac{mU}{L} \right] * NüchternGlukose_{plasma} \left[\frac{mmol}{L} \right]}{22,5} \quad (1)$$

Die Insulinsensitivität lässt sich mit dem reziproken Wert der Formel (1) berechnen.

Die β -Zell-Funktion nach dem HOMA-Model wird mit folgender Formel bestimmt:

$$HOMA1 - \% B = \frac{NüchternInsulin_{plasma} \left[\frac{mU}{L} \right] * 20}{NüchternGlukose_{plasma} \left[\frac{mmol}{L} \right] - 3,5} \quad (2)$$

Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate erfolgte mit folgender Formel:

$$GFR = \frac{KonzentrationKreatinin_{Harn} \left[\frac{g}{L} \right] * VolumenSammelurin [mL]}{KonzentrationKreatinin_{plasma} \left[\frac{g}{L} \right] * SammeldauerUrin [min]} \quad (3)$$

Der Body-Mass-Index berechnet sich mit folgender Formel:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht}[kg]}{(\text{Körpergröße}[m])^2} \quad (4)$$

Die Normbereiche der erhobenen Parameter können in Appendix 3 gefunden werden.

2.2.8 Kooperierende labormedizinische Institute

Alle Laborbestimmungen des prospektiven Patientenkollektivs erfolgten in dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie des UKGMSG (Leitung: Prof. Dr. N. Katz, Gaffkystrasse 11, 35392 Giessen). Lediglich die Proben für den Parameter Adiponektin und des intakten Proinsulin wurden in einem Fremdlabor (Laboratoriumsmedizin Dortmund, Dr. Eberhard und Partner, Brauhausstrasse 4, 44137 Dortmund) bestimmt. Zudem wurde die kapillare Blutglukose im oGTT direkt im endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des UKGMSG (Leitung: Prof. Dr. R. G. Bretzel, Rodthohl 6, 35392 Giessen) analysiert.

2.2.9 Zuweisung der Patienten zu Untersuchungsgruppen

Die Einteilung in Untersuchungsgruppen basierte auf den Ergebnissen der oGTT-Untersuchungen zu den oben genannten Zeitpunkten. Hatte ein Patient z.B. in der Screening-Untersuchung vor TX einen 2h-oGTT-Wert von ≤ 199 mg/dL, wurde dieser der No-PTDM-Gruppe zugeordnet. Wies der gleiche Patient post TX in der 3-Monatsuntersuchung einen Wert von ≥ 200 mg/dL aus, wurde dieser zu diesem Zeitpunkt der Gruppe PTDM zugewiesen.

Die Einteilung erfolgte somit auf Grundlage der aktuellen Ergebnisse im oGTT zum jeweiligen Zeitpunkt der Untersuchung.

2.2.10 Statistische Evaluation

Auf Grund der noch geringen Fallzahl wurde in dem Kollektiv der prospektiven Untersuchung auf eine statistische Signifikanzprüfung der einzelnen Messgrößen verzichtet. Die Darstellungen der Parameter sind bei Gauss'scher Normalverteilung mit Mittelwert und dazugehöriger Standardabweichung (MW und SD) angegeben. Lag keine Gauss'sche Normalverteilung vor, wurden der Median mit Minimum und Maximum (Med und Min-Max) angegeben.

In einigen Abbildungen sind neben arithmetischem Mittelwert und Standardabweichung auch Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (MW und SEM) dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv der retrospektiven Untersuchung

Das Kollektiv umfasste 181 Patienten, von denen 58,6% (n=106) männlich waren. Im Mittel waren die Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation 50 (19-78) Jahre alt. Der Body-Mass-Index lag prä transplantationem bei 24,7 (SD 4,1) kg/m². Von den 181 Transplantationen wurden 119 Transplantationen mit postmortalen Spenden durchgeführt (65,8%). Die Patienten verbrachten im Mittel 52 (0-222) Monate an der Dialyse während sie auf ein Spendeorgan oder die Lebendspenden-NTX warteten. Bei 17 Patienten wurde eine prä-emptive Transplantation durchgeführt. Das Kollektiv bestand aus 98,9% Kaukasiern, lediglich zwei dunkelhäutige Patienten wurden im Zeitraum von 2000 -2006 am TX-Zentrum Giessen transplantiert (Tabelle 3.1).

Tabelle 3.1: Demographische- und klinische Parameter der Nieren-transplantierten Patienten der Jahre 2000 bis 2006 des Transplantationszentrums Gießen

	n	%
Anzahl	181	
Männlich	106	58,6
	Jahre	min-max
Alter	50	19-78
	kg/m ²	SD
Body-Mass-Index prä TX	24,7	4,1
	mmHg	SD
Systolischer Blutdruck prä TX	139,2	21,6
Diastolischer Blutdruck prä TX	82,4	13,5
	mg/dl	min-max/SD
Nüchtern-Blutzucker prä TX	92	63-195
Kreatinin im Serum prä TX	7,8	2,5
	n	%
Nierengrunderkrankung		
Obstruktive NFS	8	4,4
Infektiöse NFS	15	8,3
Sekundäre NFS in Folge angeborener Systemerkrankungen	49	27,1
Sekundäre NFS in Folge von erworbenen Systemerkrankungen	13	7,2
Nierenbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen	18	10,0
Chronische Glomerulonephritis	50	27,6
Diabetische Nephropathie	0	0,00
Sonstige	28	15,4
Art der Spende		
Lebendspende	62	34,3
Postmortale Spende	119	65,7
Prä-emptive Transplantationen	17	9,4
Dialyse		
Hämodialyse	117	64,6
Peritonealdialyse	20	11,1
Andere	10	5,5
Keine Angaben	17	9,4
	Monate	Min-max
Dauer an Dialyse	52	0-222
	n	%
Ethnizität		
Kaukasier	179	98,9
Afroamerikaner	2	1,1
Asiaten	0	0,0

Von den 181 transplantierten Patienten, bei denen per Definition vor Transplantation kein DM bekannt war, entwickelten post transplantationem (innerhalb des 1-Jahres Beobachtungszeitraumes) 36 Patienten einen Diabetes (19,9%)(Abbildung 3.1).

Insgesamt wiesen 31 Patienten (17,1%) innerhalb der ersten 90 Tage post TX wiederholt erhöhte Nüchtern-Glukosewerte auf. Bei 16 Patienten (51,6%) persistierte eine diabetische Stoffwechsellaage auch über den Tag 90 post TX hinaus, während 15 Patienten nach Tag 90 keine pathologischen Glukosewerte mehr aufwiesen.

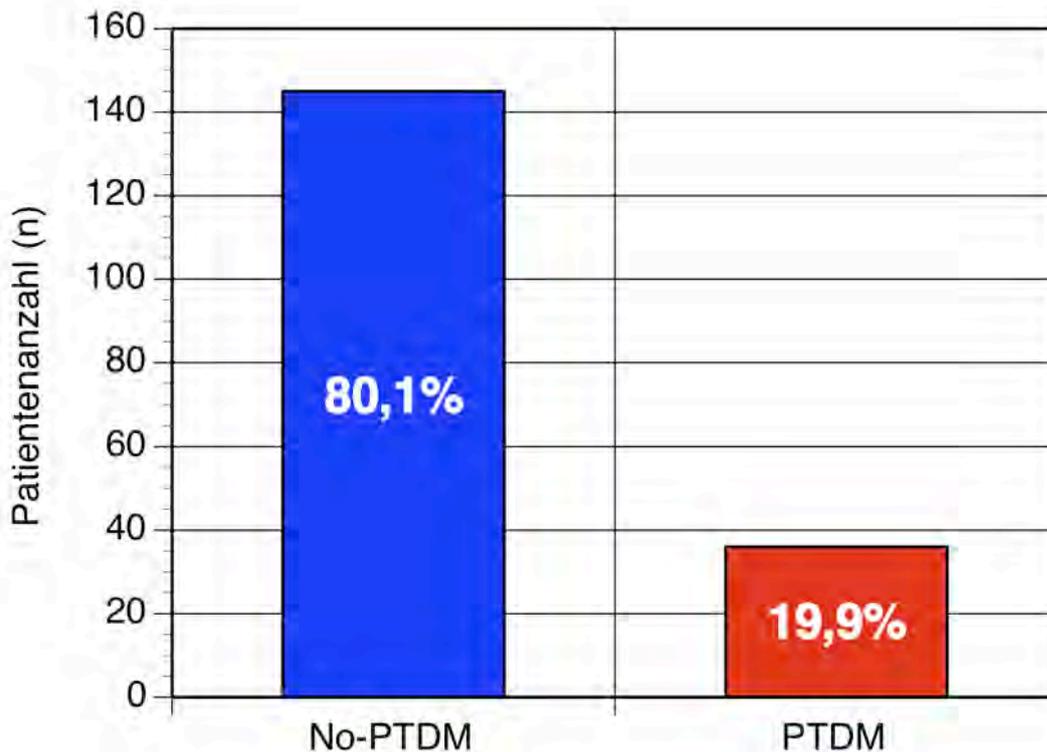


Abbildung 3.1: Patientenverteilung in die Gruppe No-PTDM und PTDM

3.1.1 Vergleich der Gruppen No-PTDM und PTDM

3.1.1.1 Zeitpunkt vor Transplantation (Beginn der Studie)

Kein Unterschied zeigte sich in der Geschlechterverteilung der Gruppen. Bei der No-PTDM-Gruppe waren 57,9% der Patienten männlich, bei der PTDM-Gruppe 61,1% männlich. Ein leichter Trend hin zu einem höheren BMI war in der PTDM-Gruppe zu verzeichnen (25,0 vs. 26,5kg/m², No-PTDM vs. PTDM). Ein signifikanter Unterschied

zwischen den Gruppen konnte im Alter festgestellt werden. Während die PTDM-Gruppe im Durchschnitt 63 (22-78) Jahre alt war, lag der Durchschnitt der No-PTDM-Gruppe bei 46 (19-69) Jahren.

Kein Unterschied konnte hingegen beim Blutdruck beobachtet werden. Weder der systolische (138,6 vs. 141,5mmHg) ($p=0,226$ bzw. $p=0,137$) noch der diastolische Blutdruck (82,5 vs. 81,6mmHg) ($p=0,690$ bzw. $p=0,929$) zeigten prä TX bei der No-PTDM-Gruppe im Vergleich mit der PTDM-Gruppe signifikante Unterschiede. Auch die Einnahme von Antihypertensiva war zwischen den beiden Gruppen (98,6 vs. 97,2%, No-PTDM vs. PTDM) nicht verschieden.

Hinsichtlich der Nierengrunderkrankungen, die letztlich zur Dialysepflichtigkeit geführt hatten, zeigte die Gruppe mit Nierenfunktionsstörungen infolge angeborener Systemerkrankungen auffällig mehr PTDM-Fälle (23, 5 vs. 41,7%) ($p=0,258$).

Während die No-PTDM-Gruppe prä-TX durchschnittlich 51 (0-222) Monate dialysiert wurde, waren es in der PTDM-Gruppe 56,5 (0-154) Monate. Der Unterschied wies jedoch keine statistische Signifikanz auf ($p=0,364$ bzw. $p=0,432$).

Die prä-emptiv transplantierten Patienten entwickelten tendenziell weniger häufig einen PTDM (5,6 vs. 10,3%) ($p=0,531$).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Hinblick auf den Raucherstatus konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,668$).

3.1.1.2 Im Verlauf

Betrachtet man die Nüchtern-Glukose ab Tag 90 post transplantationem, so wies die PTDM-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe höhere und nach den WHO-Kriterien gleichzeitig auch pathologische Werte auf (Tabelle 3.2 und Abbildung 3.2). Die Werte der PTDM-Gruppe lagen dabei teilweise mehr als 30% über denen der Vergleichsgruppe. Für die Tage 90, 180, 360 waren die Unterschiede zwischen den Gruppen signifikant.

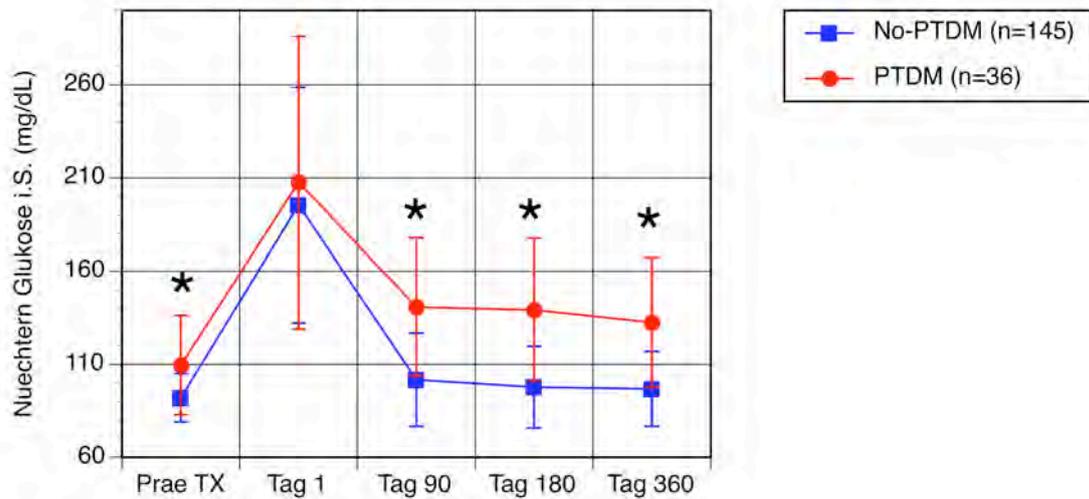


Abbildung 3.2: Vergleich des Nüchtern-Glukose-Verlaufs der Gruppen No-PTDM vs. PTDM (MW und SEM, * $p < 0,05$).

Kein Unterschied ergab sich für das Serum-Kreatinin (Abbildung 3.3). Lediglich vor NTX hatte die No-PTDM-Gruppe erhöhte Serum-Kreatinin-Werte. Nach Transplantation waren die Unterschiede nur marginal.

Für die glomeruläre Filtrationsrate ergibt sich außer am Tag 30 post TX zwischen der No-PTDM- und der PTDM-Gruppe kein signifikanter Unterschied. Zu den anderen Erhebungszeitpunkten besteht ein Trend zu erhöhten Filtrationsraten innerhalb der No-PTDM-Gruppe (Abbildung 3.4).

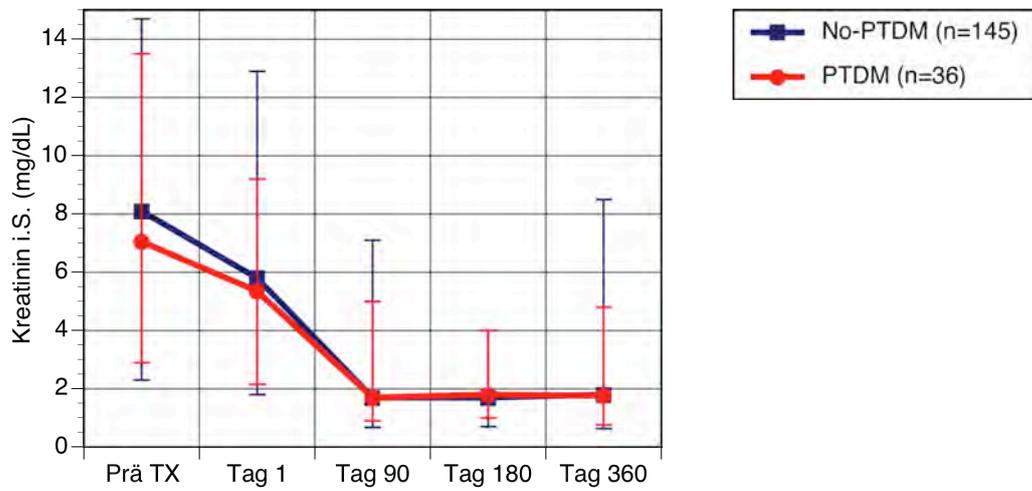


Abbildung 3.3: Verlauf der Serum-Kreatininspiegel (Median mit Min und Max).

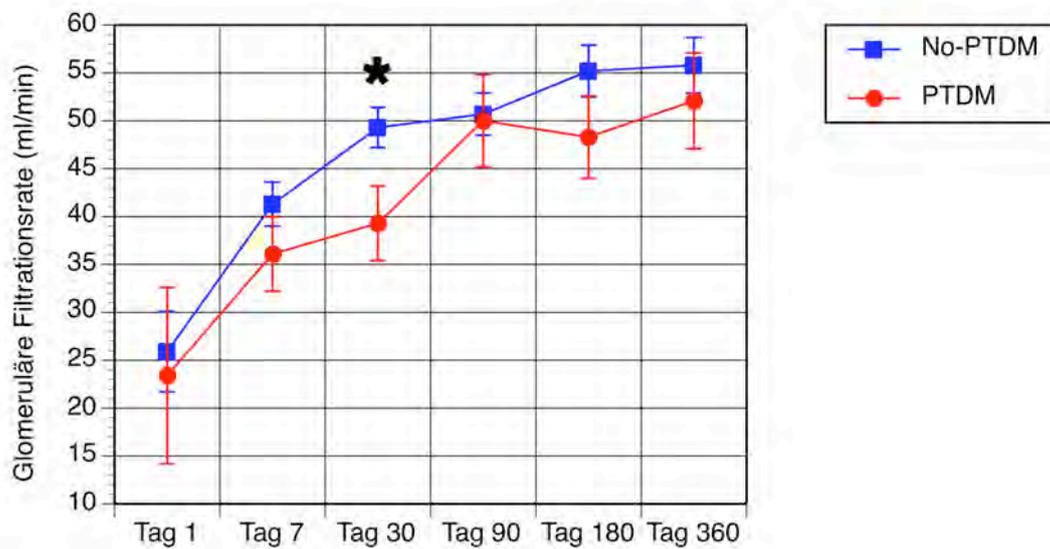


Abbildung 3.4: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate (MW und SEM, * $p < 0,05$).

3.1.1.3 Ein Jahr post transplantationem

Ein Jahr nach NTX war der Unterschied zwischen den zwei Gruppen im Bezug auf den BMI zwar immer noch vorhanden (25,0 vs. 26,5kg/m², No-PTDM vs. PTDM), jedoch nicht mehr signifikant. Unverändert blieb die Differenz der No-PTDM-Gruppe zur PTDM-Gruppe für die systolischen- (128,5 vs. 134,6mmHg) und diastolischen Blutdruckwerte (78,1 vs. 76,2mmHg).

Die Anzahl der Abstoßungsreaktionen zeigte zumindest tendenziell höhere Raten für die PTDM-Gruppe, erreichte aber keine statistische Signifikanz (p=0,161). Während in der No-PTDM-Gruppe 15 von 145 (=10,3%) erfolgreich behandelte Rejektionsepisoden auftraten – meistens behandelt mit Steroidstoßtherapien – waren es in der PTDM-Gruppe 7 von 36 (=19,4%) Rejektionsepisoden.

Tabelle 3.2a: 1-Jahres-Vergleich der klinischen Daten und Labordaten des retrospektiven Kollektivs der Gruppen No-PTDM und PTDM						
	No-PTDM		PTDM		P Wert	
	n	%	n	%		
Anzahl	145	79,67	36	19,89	-	
Männlich	84	57,93	22	61,11	0,851	
Alter	Jahre	min-max	Jahre	min-max		
	46	19-69	63	22-78	<0,001/<0,001	
Body-Mass-Index prä TX	kg/m ²	min-max	kg/m ²	min-max		
	23,4	16-36	26,0	19-34	0,002/0,026	
Body-Mass-Index post TX	25,0	17-39	26,5	19-34	0,044/0,127	
Systolischer Blutdruck prä TX	mmHg	SD	mmHg	SD		
	138,6	22,0	141,5	20,4	0,226/0,137	
Diastolischer Blutdruck prä TX	82,5	13,6	81,7	13,4	0,690/0,929	
Systolischer Blutdruck post TX	128,5	13,4	134,6	17,1	0,088/0,162	
Diastolischer Blutdruck post TX	78,1	9,4	76,2	9,6	0,271/0,133	
Nüchtern-Glukose Spiegel	mg/dL	min-max	mg/dL	min-max		
Prä TX	91	63-145	103	71-195	<0,001/0,002	
Tag 1	188	82-403	193	84-420	0,506/0,572	
Tag 90	97	50-222	135	80-236	<0,001/<0,001	
Tag 180	93	43-203	136	58-230	<0,001/<0,001	
Tag 360	93	53-183	124	84-231	<0,001/<0,001	
Serum- Kreatinin						
Prä TX	8,1	2,3-14,7	7,1	2,9-13,5	0,040/0,260	
Tag 1	5,8	1,8-12,9	5,4	2,6-9,2	0,337/0,480	
Tag 90	1,7	0,68-7,1	1,7	0,9-5,0	0,694/0,819	
Tag 180	1,7	0,7-4,0	1,8	0,9-4,0	0,376/0,545	
Tag 360	1,8	0,6-8,5	1,8	0,8-4,8	0,999/0,854	
Glomeruläre Filtrationsrate	mL/min	SEM	mL/min	SEM		
Tag 1	25,9	4,2	23,4	9,2	0,825	
Tag 30	49,3	2,1	39,3	3,9	0,030	
Tag 90	50,7	2,2	50,0	4,8	0,888	
Tag 180	55,2	2,7	48,3	4,3	0,225	
Tag 360	55,8	2,9	52,1	5,0	0,552	
Anzahl der HLA-Mismatches	n	SD	n	SD		
	3,2	1,6	3,9	1,6	0,023/0,05	
Nierengrunderkrankung	n	%	n	%		
Obstruktive NFS	8	5,5	0	0,00	0,258	
Infektiöse NFS	14	9,7	1	2,8		
Sekundäre NFS in Folge angeborener Systemerkrankungen	34	23,5	15	41,7		
Sekundäre NFS in Folge von erworbenen Systemerkrankungen	12	8,3	1	2,8		
Nierenbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen	14	9,7	4	11,1		
Chronische Glomerulonephritis	41	28,3	9	25,0		
Diabetische Nephropathie	22	15,2	6	16,7		
Rejektionen	15	10,34	7	19,4		
						0,161

Tabelle 3.2b: 1-Jahres-Vergleich der klinischen Daten und Labordaten des retrospektiven Kollektivs der Gruppen No-PTDM und PTDM					
	No-PTDM		PTDM		P Wert
	Monate	min-max	Monate	min-max	
Dauer an Dialyse	51	0-222	56,5	0-154	0,346/0,432
Prä-emptive Transplantation	n	%	n	%	0,531
Art der Spende	15	10,3	2	5,6	0,018
Lebendspende	55	37,9	6	16,7	
Postmortale Spende	90	62,1	30	83,3	
Virologie					
Hepatitis B Virus	104	71,72	21	58,33	0,215
Hepatitis C Virus	6	4,14	0	0	0,601
Zytomegalie Virus	94	64,83	21	58,33	NT
Kalte Ischämiezeit	Minuten	min-max	Minuten	min-max	0,262/0,710
	668	44-1680	788	83-1589	
Raucherstatus	n	%	n	%	0,668
	37	29,13	8	23,53	

Ersichtlich war ein leichter Trend hin zu einer längeren Dialysedauer prä TX für die PTDM-Gruppe (51 vs. 56,5 Monate, No-PTDM vs. PTDM, $p=0,346$ bzw. $p=0,432$). Des Weiteren war die Anzahl der Human Leucocyte Antigen-Mismatches (HLA) zwischen dem Organspender und dem Organempfänger bei der No-PTDM-Gruppe im Vergleich zur PTDM-Gruppe signifikant erniedrigt (3,2 vs. 3,9, No-PTDM vs. PTDM, $p=0,023/0,05$).

Der Anteil der Lebendspenden war in der No-PTDM-Gruppe signifikant erhöht (37,9 vs. 16,7%, $p=0,018$)(Abbildung 3.5a). Innerhalb der postmortalen Spenden trat bei 30/120 Fällen (25,0%) innerhalb des ersten Jahres ein PTDM auf. Bei den Lebendspenden lag die PTDM-Inzidenz hingegen bei 6/61 (9,8%)(Abbildung 3.5b).

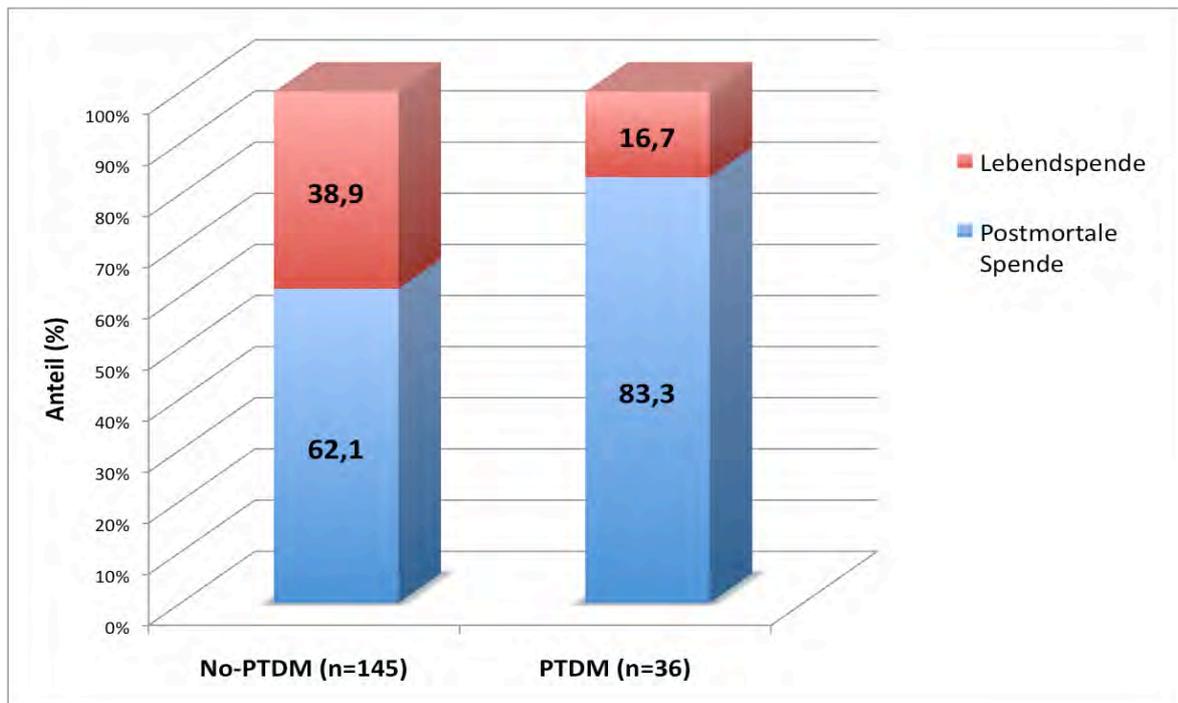


Abbildung 3.5a: Häufigkeit einer postmortalen oder Lebendspende in den Gruppen No-PTDM und PTDM ($p=0,018$).

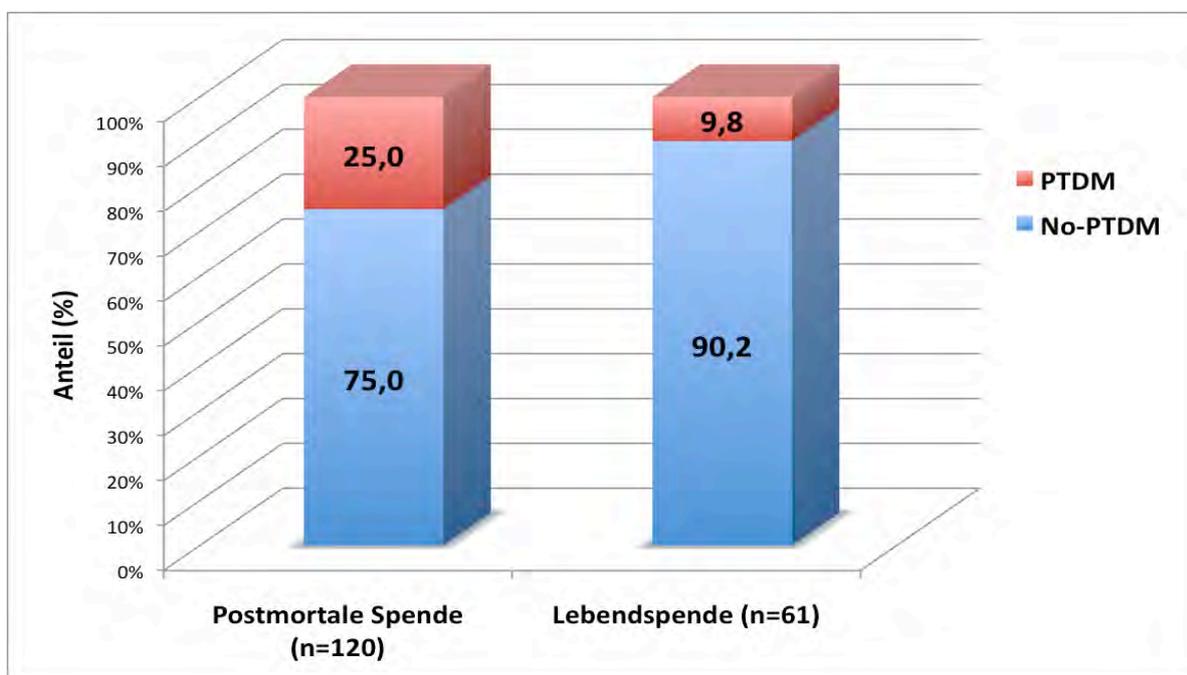


Abbildung 3.5b: Häufigkeit eines PTDM bezogen auf die Spendeart ($p=0,009$).

3.1.2 Immunsuppressive Therapie

Tendenziell häufiger entwickelten Patienten einen PTDM, wenn sie als primäres Immunsuppressivum Tacrolimus erhielten (53,1 vs. 66,7%, No-PTDM vs. PTDM)(Abbildung 3.6). Umgekehrt hatte die No-PTDM-Gruppe einen höheren Anteil an Patienten, die ausschließlich mit CsA behandelt wurden (32,4 vs. 22,2%). Die Auswertung der einzelnen primären Immunsuppressiva ergab eine deutlich höhere Inzidenz von PTDM bei Patienten, die mit einem TAC-basierten Regime behandelt wurden. Während in der TAC-Gruppe eine PTDM-Inzidenz von 23,8% (n=24/101) vorlag, wies die CsA-Gruppe eine PTDM-Inzidenz von 14,5% auf (n=8/55)(Tabelle 3.3). Die Anzahl der Patienten, die im Verlauf eine Änderung bzw. Umstellung der primären Immunsuppressiva erfahren haben, war verschieden: 14,5 vs. 11,1% No-PTDM vs. PTDM.

In der No-PTDM-Gruppe wurden insgesamt 17 Patienten (11,7%) von einem CsA-basierten Regime auf ein TAC-basiertes Regime umgestellt. Vier Patienten (2,8%), die primär mit einem TAC-Regime behandelt wurden, sind auf ein CsA-Regime umgestellt worden. In der PTDM-Gruppe gab es jeweils zwei Umstellungen in jede Richtung.

Für die Wahl des sekundären Immunsuppressivums gab es keinen signifikanten Unterschied in der Verwendung von Mycophenolat Mofetil (MMF) zwischen der No-PTDM- und der PTDM-Gruppe (55,9 vs. 50,0%). Auch die Umstellung von MMF auf Azathioprin (AZA) und vice versa wies keinen Unterschied auf (8,3 vs. 8,3%). Jedoch zeigte sich bei der Verwendung von AZA als einziges sekundäres Immunsuppressivum in Kombination mit CsA oder TAC eine Häufung bei Patienten, die einen PTDM entwickelten (13,8 vs. 36,1%).

Beide Gruppen wurden zu 100% mit Steroiden behandelt. Nach einem Jahr war die durchschnittliche Steroiddosis innerhalb der No-PTDM-Gruppe gegenüber der PTDM-Gruppe niedriger (6,4 vs. 7,1 mg/Tag). Die Anzahl der Patienten, die ein Jahr post TX steroidfrei behandelt wurden, betrug in der No-PTDM-Gruppe n=14 (9,7%) und in der PTDM-Gruppe n=2 (5,6%).

Auf Grund der geringen Fallzahl in der PTDM-Gruppe wird auf eine Beurteilung von Sirolimus wie auch Antithymozytenglobulin verzichtet.

Tabelle 3.3: Vergleich der Immunsuppressiva zwischen den Gruppen: No-PTDM vs. PTDM innerhalb des ersten Jahres post TX

	No-PTDM		PTDM		P Wert
	n	%	n	%	
Primäres Immunsuppressivum					0,367
Tacrolimus	77	53,1	24	66,7	
Cyclosporin A	47	32,4	8	22,3	
Umstellung von TAC auf CsA innerhalb des ersten Jahres post TX	4	2,8	2	5,5	
Umstellung von CsA auf TAC innerhalb des ersten Jahres post TX	17	11,7	2	5,5	
Sekundäres Immunsuppressivum					0,092
Kein sekundäres IS verwendet	12	8,28	1	2,78	
Mycophenolat Mofetil	81	55,86	18	50,00	
Natrium Mycophenolat (EC-MPS)	14	9,66	1	2,78	
Azathioprin	20	13,79	13	36,11	
Umstellung zwischen MMF und Aza	12	8,28	3	8,33	
Umstellung zwischen MMF und EC-MPS	4	2,76	0	0	
Umstellung zwischen MMF, Aza und EC-MPS	2	1,37	0	0	
Steroide	145	100	36	100	NT
Steroidfreie Patienten ein Jahr post TX	14	9,8	2	5,6	NT
Sirolimus	25	17,24	2	5,55	0,114
Antithymozytenglobulin	23	15,86	3	8,33	0,301

Tabelle 3.4: Vergleich der PTDM-Inzidenz bei den Immunsuppressiva TAC vs. CsA

	No-PTDM		PTDM	
	n	%	n	%
Tacrolimus	77	76,2	24	23,8
Cyclosporin A	47	85,5	8	14,5

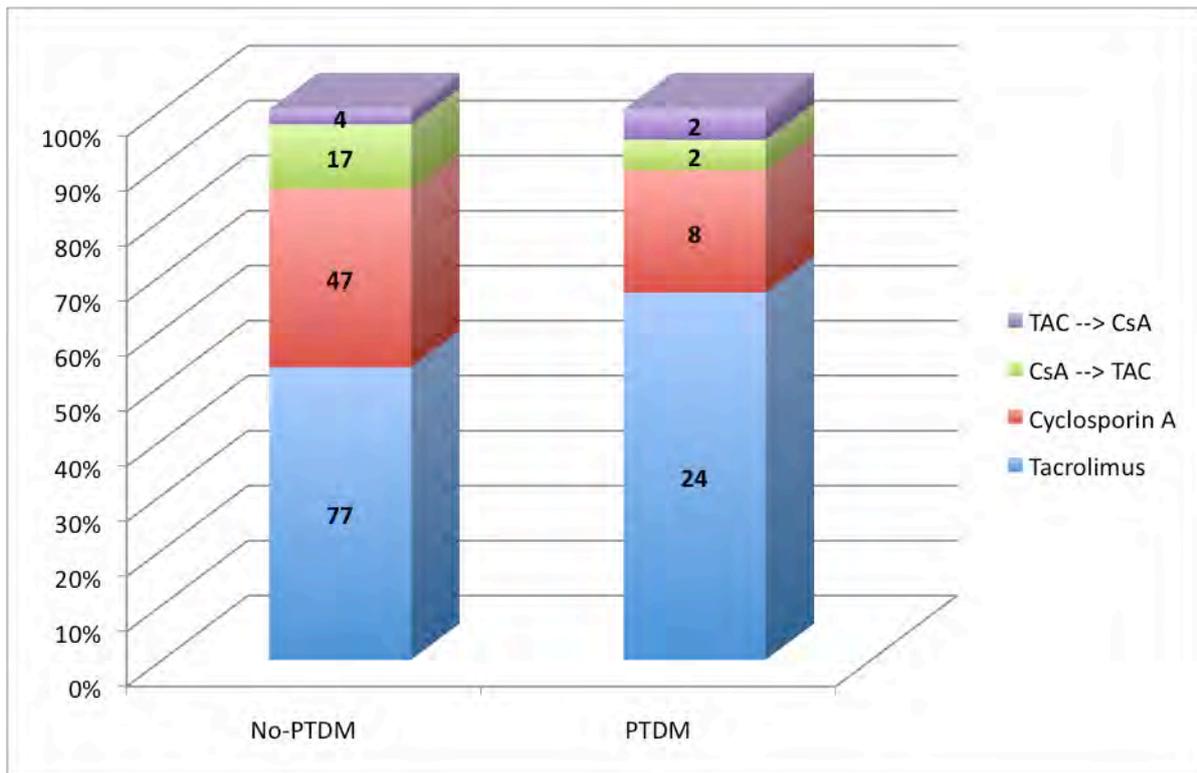


Abbildung 3.6: Anteil der Immunsuppressiva innerhalb der Gruppen No-PTDM und PTDM. Zahlen reflektieren die Anzahlen der Patienten in den Gruppen.

3.1.3 Logistische Regression

Untersucht man die signifikanten Parameter in einem Modell für die Entwicklung eines PTDM (multivariate Analyse), so erwiesen sich das Patientenalter sowie die Nüchtern-Glukose prä TX für die Prädiktion eines PTDM als signifikant. Die anderen drei Parameter (BMI, HLA-Mismatches und Spendart) stellen zwar für sich alleine genommen einen Risikofaktor dar, zeigen aber in der multivariaten Analyse keine Signifikanz (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Multivarianz-Analyse der univariat signifikanten Parameter im retrospektiven Kollektiv.
(DF= Freiheitsgrade des Parameters, p=Wahrscheinlichkeit, ChiSq=Chi-Quadrat-Test)

Parameter	DF	p> ChiSq
Alter	1	0,005
BMI prä TX	1	0,114
Nüchtern- Glukose prä TX	1	0,066
Art der Spende	1	0,593
Anzahl der HLA-Mismatches	1	0,352

Die Zusammenhangsanalyse jeweils zweier Parameter zeigt, dass untereinander eine starke Korrelation bestand.

So zeigte sich zum Beispiel ein starker Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und allen vier weiteren signifikanten Parametern: Dabei hatten die Patienten, die älter als 50 Jahre waren und einen PTDM entwickelten, auch jeweils einen höheren BMI ($p=0,003$), eine höhere Nüchtern-Glukose prä TX ($p=0,008$), mehr postmortale Spenden ($p<0,001$) und eine größere Anzahl HLA-Mismatches ($p<0,001$) als Patienten, die jünger als 50 Jahre waren.

Patienten mit einem höheren BMI vor TX hatten zudem einen starken Zusammenhang mit einer erhöhten Nüchtern-Glukose ($p=0,008$), jedoch keinen Zusammenhang mit der Spendeart ($p=0,148$) und der Anzahl der HLA-Mismatches ($p=0,216$).

Patienten mit einem erhöhten Nüchtern-Glukosewert prä TX zeigten des Weiteren nur einen Zusammenhang mit der Art der Organspende ($p<0,001$), jedoch keinen zu der Anzahl der HLA-Mismatches ($p=0,641$). Es bestand zudem kein Zusammenhang mit einer erhöhten Anzahl an HLA-Mismatches und der Art der Organspende ($p=0,256$).

3.2 Patientenkollektiv der prospektiven Untersuchung

3.2.1 Rekrutierte Patienten

Das bis zum 15.03.2008 im Rahmen der Pilotuntersuchung Kollektiv der prospektiven Untersuchung beinhaltete 21 vor NTX gescreente Patienten. Von diesen Patienten konnten bisher zwölf durch eine Lebendspende transplantiert werden. In der Nachbeobachtung post TX absolvierten von diesen transplantierten Patienten neun das 3-Monatsscreening und sieben auch das 6-Monatsscreening.

Keiner der Patienten wies prä TX eine diabetische Stoffwechsellaage auf.

Das mittlere Alter des Kollektivs lag bei 41 (21-55) Jahren (Tabelle 3.6). Die Geschlechterverteilung war annähernd ausgeglichen; ein Trend zum männlichen Geschlecht (52,4%) konnte beobachtet werden.

Der BMI lag bei 26,4 (20-40) kg/m², der Bauchumfang betrug bei den Männern 98,4 (SD 10,8) cm und 92,4 (SD 10,3) cm bei Frauen. Alle Patienten waren kaukasischer Abstammung. Der mittlere Blutdruck des Kollektivs lag bei 120/80 (70-160/ 50-100) mmHg, wobei 85,7% der Patienten medikamentös antihypertensiv behandelt wurden.

Sechs der Patienten wurden prä-emptiv transplantiert, d.h. sie waren vor TX nicht an der Dialyse. Die restlichen Patienten dialysierten mittels Hämodialyse (HD), ein Patient wechselte von HD auf Peritonealdialyse (PD).

Tabelle 3.6a: Prä-Transplantations-Daten der Lebendspendenempfänger des Transplantationszentrums Giessen		
Anzahl	n	%
Männlich	11	52,4
Alter	Jahre	min-max
	41	21-55
Body-Mass-Index prä TX	kg/m ²	min-max
	26,4	20-40
Bauchumfang	cm	SD
	97,2	11,3
Körperfett	%	min-max
	28,05	12,8-39,1
Kaukasier	n	%
Aktueller Raucher	21	100
Ex-Raucher	4	19,05
Familiäre DM-Historie	5	23,8
	12	52,2
Systolischer Blutdruck	mmHg	min-max
Diastolischer Blutdruck	120	70-160
	80	50-100
Zusätzliche gezielte Bewegung/Körperliche Aktivität	Min/Wo	min-max
	120	0-840
Medikation prä TX	n	%
Insulin	0	0
ASS	5	23,8
Antihypertensiva	18	85,7
<i>ACE- Inhibitor</i>	5	27,8
<i>AT-II-Antagonist</i>	8	44,4
<i>Beta-Blocker</i>	12	66,7
<i>Ca-Antagonist</i>	9	50
<i>Alpha1- Antagonist</i>	1	5,6
Lipidsenker	7	33,3
<i>Statine</i>	6	85,7
<i>Fibrate</i>	1	14,3
Virologie		
Hepatitis B Infektion	8	38,1
Hepatitis C Infektion	0	0
Zytomegalie Virus Infektion	11	61,1
Vorbekannter DM, gestörte Nüchtern-Glukose oder gestörte Glukosetoleranz	0	0
Nierengrunderkrankung		
Obstruktive NFS	0	0
Infektiöse NFS	3	14,3
Sekundäre NFS in Folge angeborener Systemerkrankungen	8	38,1
Sekundäre NFS in Folge von erworbenen Systemerkrankungen	2	9,5
Nierenbeteiligung bei Autoimmunerkrankungen	1	4,8
Chronische Glomerulonephritis	3	14,3
Diabetische Nephropathie	0	0
Sonstige	4	19,1

Tabelle 3.6b: Prä-Transplantations- Daten der Lebendspendenempfänger des Transplantationszentrums Giessen

	n	%
Dialysemethode		
Hämodialyse	14	66,7
Hämodialyse und Peritonealdialyse	1	4,8
Prä-emptive Transplantation	6	28,6
Dauer an der Dialyse	Monate	min-max
	11	0-100
Laborwerte		
	%	SD
HbA1c	5,6	0,4
	mmol/L	min-max
Freie Fettsäuren	0,4	0,1-0,6
	mg/dL	min-max/SD
Cholesterin	19/0	125-296
Triglyceride	162	75-562
HDL- Cholesterin	53,0	16,3
LDL-Cholesterin	88,7	25,0
Lipoprotein a	14	10-51
	µmol	min-max
Homocystein	19,7	15,2-32,0
	%	min-max
TPZ (Quick)	109	17-103
	sec	min-max
PTT	35	23-79
	g/L	min-max
Fibrinogen	4,4	2,0-7,5
	µg/mL	min-max
Glucagon	118	66-187
	ng/mL	min-max
FT3	1,3	0,6-3,4
	ng/dL	min-max
FT4	1,1	0,9-2,0
	mU/L	min-max
TSH	1,7	0,01-5,2
	pmol/L	min-max
Adiponektin	11,3	2,1-29,0
	µg/mL	min-max
Proinsulin	5,8	1,8-18,0

3.2.2 Vergleich der Gruppen No-PTDM und PTDM

3.2.2.1 Zeitpunkt vor Transplantation (Beginn der Studie)

Bereits drei Monate post TX zeigten fünf der neun Patienten (55,6%) einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus.

Der Vergleich der Gruppen ergab keinen Altersunterschied zwischen der No-PTDM- und der PTDM-Gruppe (44 vs. 42 Jahre) sowie keinen Unterschied für den BMI (26,1 vs. 26,1kg/m²). Der Blutdruck der No-PTDM-Gruppe war 125/82 mmHg, in der PTDM-Gruppe bei 108/64 mmHg. Während die Gruppen vergleichbare Nüchtern-Glukose-Werte aufwiesen (91,4 vs. 92,3mg/dL), zeigten die Patienten der späteren PTDM-Gruppe bereits vor NTX erhöhte Glukosewerte auf (Abbildung 3.7).

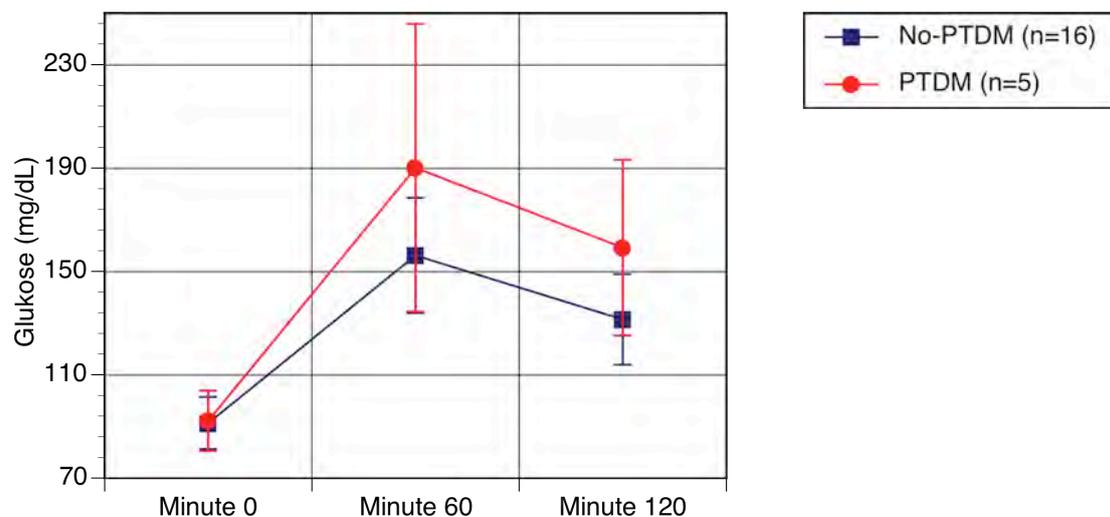


Abbildung 3.7: Glukosewerte im OGTT der Gruppen No-PTDM und PTDM vor NTX (Beginn der Studie)(MW und SD).

Deutlich wird ein Unterschied zwischen den Gruppen No-PTDM und PTDM im Hinblick auf das stimulierte Insulin (Abbildung 3.8). Während im Nüchtern bzw. im 60'-Wert im OGTT kein Unterschied zwischen den Gruppen auftrat, fällt der 120'-Wert der No-PTDM Gruppe wesentlich stärker/schneller ab als der Insulinspiegel in der PTDM-Gruppe (38,8 vs. 73,9µU/mL).

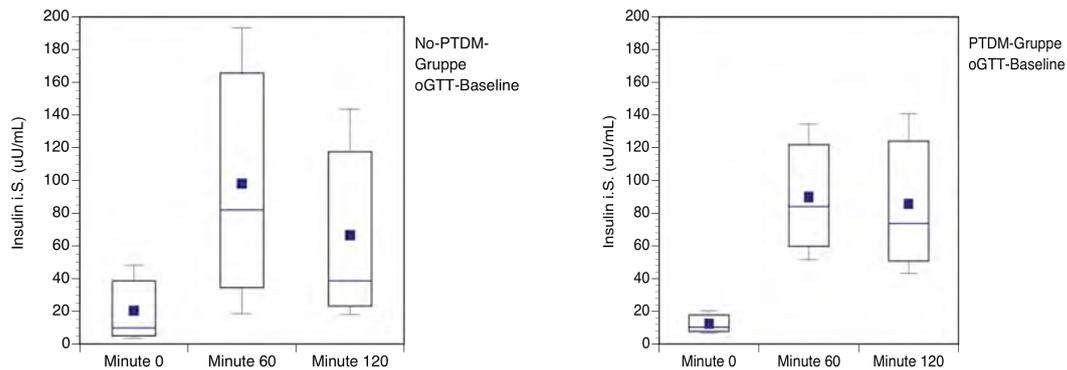


Abbildung 3.8 a +b: Serum-Insulinwerte im oGTT vor NTX (Beginn der Studie) der Gruppen No-PTDM (a) und PTDM (b). Zeitpunkt 0 Minuten ist Nüchtern-Wert (Median mit Min und Max).

Dies zeigt sich auch wenn man einen Quotienten aus dem Insulin zu den Untersuchungszeitpunkten bildet (Tabelle 3.7). Zeigt sich ein nur kleiner Unterschied zwischen den Gruppen No-PTDM und PTDM im Quotient M60/M0, so ergeben sich annähernd doppelte Werte in den Quotienten M120/M0 und M120/M60 für die PTDM-Gruppe.

Tabelle 3.7: Quotientenvergleich des Seruminsulins in den Gruppen No-PTDM und PTDM vor NTX (Beginn der Studie)

	M60/M0	M120/M0	M120/M60
No-PTDM	8,2	3,88	0,47
PTDM	8,04	7,04	0,88

Im Vergleich von No-PTDM zu PTDM wies die PTDM-Gruppe tendenziell höhere Werte bei dem HbA1c (5,5 vs. 5,8%), dem Cholesterin (189 vs. 206,5mg/dL) und dem Homocystein (19,7 vs. 24,5 µmol/L) auf.

Auffallend war, dass der Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistenz (HOMA-IR) in der No-PTDM-Gruppe höher war als in der PTDM-Gruppe (2,4 vs. 2,1%). Auch die β -Zell-Funktion des Pankreas, bestimmt über den Homeostasis Model Assessment-Beta-Zell-Funktion (HOMA-B), zeigte eine gesteigerte Funktion in der Gruppe der Patienten, die nach TX einen PTDM entwickelten (2,1 vs. 2,7%, No-PTDM vs. PTDM).

Ein niedrigerer Spiegel für das Peptidhormon Adiponektin fand sich in der No-PTDM-Gruppe (11 vs. 22,5µmol/L), obwohl der mittlere BMI in beiden Gruppen gleich (26,1 vs. 26,1kg/m²) und die Körperfettmasse der PTDM-Gruppe deutlich erhöht (27,9 vs. 35,9%) war.

Die Dauer der Dialysebehandlung unterschied sich zwischen den Gruppen. Die mittlere Dialysezeit der PTDM-Gruppe betrug 22 (0-105) Monate, während die Dialysezeit der No-PTDM-Gruppe 5,5 (0-11) Monate betrug. In beiden Kollektiven wurden Patienten prä-emptiv transplantiert (n=5 vs. n=1).

Tabelle 3.8a: Vergleich der Gruppen No-PTDM und PTDM zum Zeitpunkt zu Beginn der Studie (vor Transplantation)				
	No-PTDM n=16		PTDM n=5	
Alter	Jahre 44	min-max 21-53	Jahre 42	min-max 26-55
Männlich	n 10	% 62,5	n 1	% 20,0
Familiäre DM-Historie	n 9	% 56,3	n 3	% 60,0
Raucher	n 3	% 20	n 1	% 16,67
Body-Mass-Index prä TX	kg/m ² 26,1	SD 3,8	kg/m ² 26,1	SD 3,7
Körperfett	% 28,1	min-max 12,8-38,7	% 35,9	min-max 14,2-39,2
Bauchumfang	cm 97,1	SD 11,3	cm 92,3	SD 8,4
Systolischer Blutdruck prä TX	mmHg 125	min-max 90-160	mmHg 107,5	min-max 70-130
Diastolischer Blutdruck prä TX	mmHg 82	min-max 9,4	mmHg 64,2	min-max 13,6
Zusätzliche Bewegung/ körperliche Aktivität	Min/Wo 120	min-max 0-840	Min/Wo 0	min-max 0-180
Dauer an Dialyse	Monate 5,5	min-max 0-11	Monate 22	min-max 0-105
Blutzucker im oGTT	mg/dL	SD	mg/dL	SD
Minute 0	91,4	10,1	92,3	11,7
Minute 60	156,3	22,3	190,2	55,7
Minute 120	131,5	17,5	159,3	34,0
Insulin im oGTT	µU/mL	min-max	µU/mL	min-max
Minute 0	10,0	3,5-48,4	10,5	6,9-20,4
Minute 60	82,2	18,7-193,4	84,4	51,8-134,3
Minute 120	38,8	18,2-143,6	73,9	43,3-140,7

Tabelle 3.8b: Vergleich der Gruppen No-PTDM und PTDM zum Zeitpunkt zu Beginn der Studie (vor Transplantation)

	No-PTDM n=16		PTDM n=5	
	ng/dL	min-max	ng/dL	min-max
C-Peptide im oGTT				
Minute 0	6,5	1,9-24	8,6	2,7-12,4
Minute 60	15,7	5,1-41,1	18,7	9,9-23,2
Minute 120	18,2	5,2-45,4	23,4	13,0-25,0
	n	%	n	%
Hepatitis B Infektion	7	46,7	1	16,7
Zytomegalie Infektion	7	46,7	4	66,7
Hypertension	11	73,3	4	66,7
	%	SD/min-max	%	SD/min-max
Laborwerte/ Berechnete Werte				
HbA1c	5,5	0,4	5,8	0,3
HOMA-IR	2,4	0,7-9,9	2,1	1,8-5,8
HOMA-B	2,1	0,9-12,2	2,7	1,4-4,2
	mg/dL	min-max	mg/dL	min-max
Cholesterin	189,0	125-296	206,5	142-237
Triglyceride	168,0	75-562	151,5	107-166
HDL-Cholesterin	49	27-65	60	41-87
LDL-Cholesterin	84	47-127	98	67-128
Lipoprotein a	15	10-51	10	10-18
	µmol/L	min-max	µmol/L	min-max
Homocystein	19,7	15,2-30,4	24,5	17-32
	%	SD	%	SD
TPZ (Quick)	108	33-130	111,5	17-125
	sec	SD	sec	SD
PTT	35	26-50	31,5	23-79
	g/L	SD	g/L	SD
Fibrinogen	5,0	1,4	3,7	1,4
	pg/mL	min-max	pg/mL	min-max
Glucagon	118	66-187	117	100-134
	ng/mL	min-max	ng/mL	min-max
FT3	1,3	0,8-3,4	1,2	0,6-2,2
	ng/dL	min-max	ng/dL	min-max
FT4	1,1	0,9-2,0	1,2	0,9-1,3
	mU/L	min-max	mU/L	min-max
TSH	2,2	0,01-5,2	1,2	0,2-1,7
	pmol/L	SD	pmol/L	SD
Adiponektin	11	2,1-23,0	22,5	6,1-29
	µg/mL	SD	µg/mL	SD
Proinsulin	5	2,4-18,0	6,8	1,8-13,0

In der selbstberichteten zusätzlichen gezielten körperlichen Aktivität zeigt sich ein deutlicher Unterschied der No-PTDM- zur PTDM-Gruppe (120 vs. 0 Minuten/Woche).

3.2.2.2 Zeitpunkt drei Monate post TX

Obwohl es nur einen marginalen Unterschied in der Körperfettmasse 3 Monate nach NTX von der No-PTDM- zur PTDM-Gruppe gibt (29,6 vs. 29,0%), zeigt sich ein Unterschied für den BMI (22,0 vs. 27,0kg/m²) und den Bauchumfang (83,8 vs. 94,5cm). Der Blutdruck beider Gruppen wies keine wesentliche Veränderung zu den Ergebnissen prä TX auf. Der mittlere Blutdruck betrug 125/75mmHg in der No-PTDM-Gruppe und 110/70mmHg in der PTDM-Gruppe.

Nur ein leichter Unterschied offenbart sich zwischen den Gruppen in der Nüchtern-Glukose. Lediglich postoperativ stieg der Blutzuckerwert bei der PTDM-Gruppe auf das über zweifache der No-PTDM-Gruppe an (Abbildung 3.9). Nach 30, 90 bzw. 120 Tagen zeigte sich der Nüchtern-Blutzucker der No-PTDM leicht erniedrigt.

Auch die HOMA-Indices zeigten im Vergleich zur prä TX Untersuchung Veränderungen in den Gruppen an. Hatte die PTDM-Gruppe prä TX einen erhöhten Index für die β -Zell-Funktion (HOMA-B) und einen niedrigeren Index für die Insulinresistenz (HOMA-IR), so kehrte sich dies drei Monate post TX in Richtung der No-PTDM-Gruppe um (3,5 vs. 2,8% im HOMA-B bzw. 3,1 vs. 3,3% im HOMA-IR).

Deutlicher wird der Unterschied zwischen den Gruppen betrachtet man den Blutzuckerverlauf nach Stimulation im oGTT (Abbildung 3.10). Der bereits prä TX vorhandene Unterschied wird drei Monate nach NTX deutlicher. Sowohl basal, als auch nach 60- und 120 Minuten, lagen die Werte der PTDM-Gruppe deutlich höher (85 vs. 106mg/dL, 157 vs. 240mg/dL, und 124 vs. 226mg/dL). Dies spiegelte auch der HbA1c wieder: 6,1 vs. 6,5% (No-PTDM vs. PTDM).

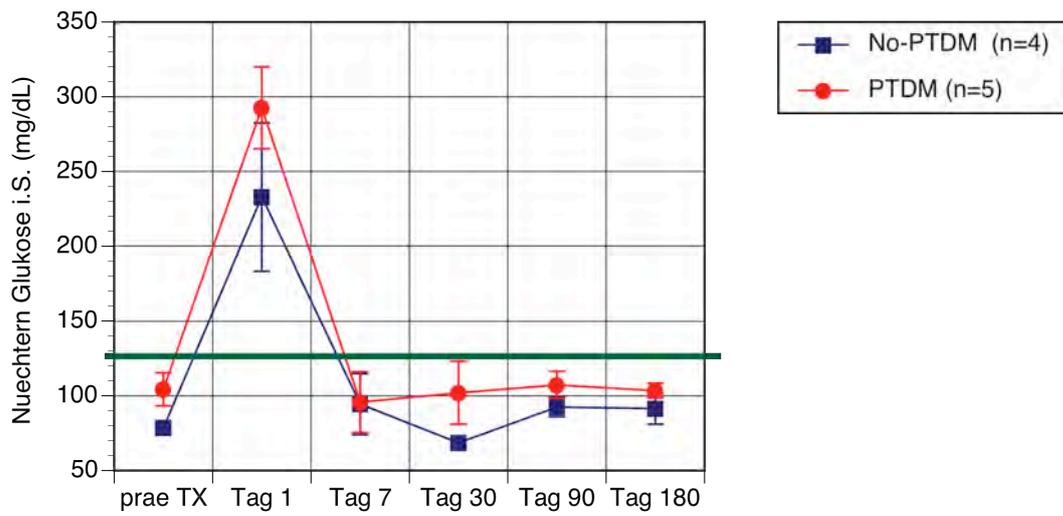


Abbildung 3.9: Nüchtern-Glukose im Kollektiv der prospektiven Untersuchung als Arithmetische Mittelwerte mit Standardabweichung (MW und SD).

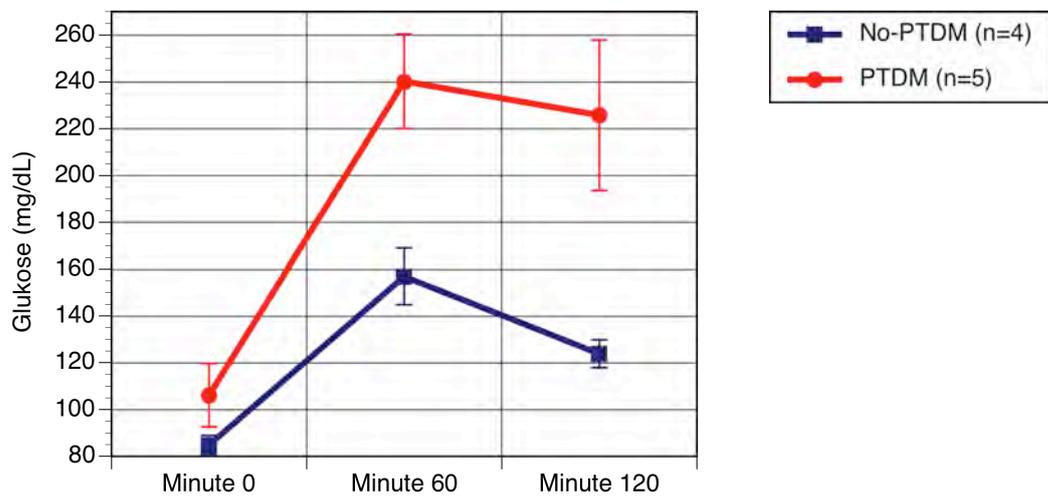


Abbildung 3.10: Glukosekurve im oGTT zum Zeitpunkt 3 Monate post TX (MW und SD).

Nicht verschieden war die kalte Ischämiezeit (112,5 vs. 110,3 Minuten, No-PTDM vs. PTDM). Unterschiedlich war hingegen die Häufung der HLA-Mismatches. Dabei hatte die PTDM-Gruppe eine höhere Anzahl an Mismatches (3,5 vs. 5,0 Mismatches).

Tabelle 3.9a: Drei Monats- post TX Vergleich der Gruppen in der prospektiven Untersuchung

	No-PTDM n=4		PTDM n=5	
Alter	Jahre 42	min-max 23-44	Jahre 42	min-max 26-56
Body-Mass-Index post TX	kg/m ² 22,0	min-max 21-23	kg/m ² 27,0	min-max 21-31
Körperfett	% 29,5	min-max 27,3-31,6	% 31,3	min-max 16,5-40,1
Bauchumfang	cm 83,8	SD 1,8	cm 94,5	SD 7,0
Systolischer Blutdruck 3 Monate post TX	mmHg 125	min-max 110-140	mmHg 110	min-max 95-125
Diastolischer Blutdruck 3 Monate post TX	75	60-90	70	55-90
Nüchtern Blutzuckerspiegel	mg/dL	min-max	mg/dL	min-max
Prä TX	95,5	75-116	107,0	87-316
Tag 0	107,5	82-133	243,0	130-356
Tag 7	94,5	74-115	95,5	77-144
Tag 30	68,5	66-71	92,0	80-138
Tag 90	92,5	86-99	105,0	97-122
Blutzuckerspiegel im oGTT	mg/dL	SD	mg/dL	SD
Minute 0	85	5,7	106	14,8
Minute 60	157	17,0	240	22,1
Minute 120	124	8,5	226	35,7
Insulinspiegel im oGTT	µU/mL	min-max	µU/mL	min-max
Minute 0	14,4	7,5-21,3	15,2	7,4-21,9
Minute 60	78,9	24,5-133,2	46,6	33,4-116,0
Minute 120	81,6	68,5-94,6	49,5	39,0-86,1
C-Peptid im oGTT	ng/dL	min-max	ng/dL	min-max
Minute 0	4,2	3,5-4,8	3,7	2,3-7,4
Minute 60	13,3	11,9-14,6	8,2	5,0-16,5
Minute 120	14,2	13,8-14,6	10,9	8,0-14,1
Kreatinin i.S.	mg/dL	SD	mg/dL	SD
Prä TX	7,5	2,0	5,1	0,8
Tag 0	5,9	0,4	4,1	1,2
Tag 7	1,5	0,1	1,7	0,7
Tag 30	1,3	0,0	1,5	0,3
Tag 90	1,15	0,1	1,6	0,2
Kalte Ischämiezeit	min	SD	min	SD
	112,5	3,5	110,3	23,0
HLA-Mismatches	n	min-max	n	min-max
	3,5	3-4	5,0	2-6
Laborwerte/ Berechnete Werte	%	SD	%	SD
HbA1c	6,1	0,4	6,5	0,5

Tabelle 3.9b: Drei Monats- post TX Vergleich der Gruppen in der prospektiven Untersuchung				
	No-PTDM n=4		PTDM n=5	
HOMA-IR	%	min-max	%	min-max
HOMA-B	3,1	1,5-4,7	3,3	1,1-5,6
	3,5	1,9-5,0	2,8	1,5-4,4
Freie Fettsäuren	mmol/L	min-max	mmol/L	min-max
	0,5	0,0-1,1	0,7	0,3-1,4
	mg/dL	SD/ min-max	mg/dL	SD/ min-max
Cholesterin	200,5	33,2	244,0	18,4
Triglyceride	260,0	9,9	196,8	72,0
HDL- Cholesterin	52,0	8,5	73,8	20,5
LDL-Cholesterin	111,7	23,4	119	29,7
Lipoprotein a	10,0	0,0	10,8	2,0
Homocystein	µmol	SD	µmol	SD
	9,6	0,0	16,6	3,0
TPZ (=Quick)	%	SD	%	SD
	122,0	11,3	102,9	30,9
PTT	sec	SD	sec	SD
	24,5	2,1	28,2	3,5
Fibrinogen	g/L	SD	g/L	SD
	4,0	2,2	4,6	1,9
Glukagon	ρg/mL	min-max	ρg/mL	min-max
	45,5	0,0-85,0	51,0	26,0-82,0
FT3	ng/mL	SD	ng/mL	SD
	1,7	0,1	1,7	0,8
FT4	ng/dL	SD	ng/dL	SD
	1,4	0,0	1,3	0,1
TSH	mU/L	SD	mU/L	SD
	2,1	1,3	0,9	0,5
Adiponektin	ρmol/L	SD	ρmol/L	SD
	8,6	0,0	11,6	4,4
Proinsulin	µg/mL	SD	µg/mL	SD
	2,9	1,1	3,7	1,7

Obwohl vor NTX das Serum-Kreatinin in der No-PTDM-Gruppe höher war, zeigte sich im Verlauf bis 3 Monate post TX eine Umkehr des Serum-Kreatinins. Dabei hatte folglich die PTDM-Gruppe ab Tag 7 höhere Serum-Kreatininwerte als die No-PTDM-Gruppe (Abbildung 3.11).

Zum Zeitpunkt 6 Monate nach NTX wies die No-PTDM-Gruppe eine geringere Insulinresistenz auf als die PTDM-Gruppe (HOMA-IR 3,6 vs. 4,0, No-PTDM vs. PTDM).

Dafür zeigte sich in der β -Zell-Funktion (HOMA-B) einen erhöhter Index in der No-PTDM-Gruppe (3,2 vs. 2,7%, No-PTDM vs. PTDM).

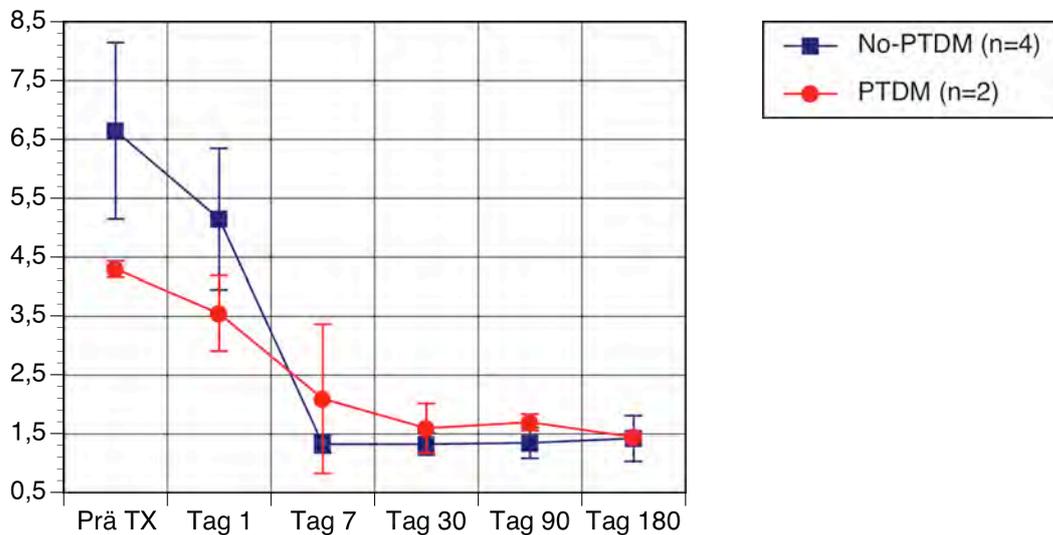


Abbildung 3.11: Serumkreatinin im Verlauf (MW und SD).

3.2.2.3 Zeitpunkt sechs Monate post TX

Von den Patienten, die drei Monate nach TX einen PTDM entwickelt hatten, wurden zwei durch das Diabetes-Schulungszentrum der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Universitätsklinikums Giessen und Marburg geschult. Zwei Patienten mussten sich einer Behandlung mit oralen Anti-Diabetika unterziehen, ein Patient wurde mit exogenem Insulin behandelt.

In der 6 Monatsuntersuchung zeigte sich bei zwei Patienten, die in der 3 Monatsuntersuchung mit PTDM diagnostiziert wurden, kein PTDM mehr. Beide Patienten hatten bei dieser Untersuchung lediglich noch eine gestörte Glukosetoleranz. Ein Patient hatte auch in der 6 Monatsuntersuchung ein pathologisches Ergebnis. Zwei der PTDM-Patienten aus der 3 Monatsuntersuchung durchliefen das 6-Monatscreening bis zum Evaluationsabschluss noch nicht.

Ein Patient entwickelte aus einer vorherigen Glukoseintoleranz mit Insulinresistenz einen manifesten PTDM. Folglich hatten von den bislang sieben, in der 6 Monatsuntersuchung gescreenten Patienten, n=2 Patienten (28,6%) einen PTDM.

In diesem Kollektiv wurde ein Altersunterschied zwischen den zwei Gruppen deutlich. Während die No-PTDM-Gruppe mit im Mittel 34,5 (23-45) Jahre jung war, zeigte die PTDM-Gruppe ein mittleres Alter von 54,5 (52-57) Jahren. Alle bislang untersuchten Patienten waren weibliche Kaukasier, von denen keine aktuell einen Nikotinabusus aufwies.

Sowohl der BMI, der Bauchumfang wie auch die Körperfettmasse waren in der No-PTDM-Gruppe im Vergleich zur PTDM-Gruppe niedriger (23,9 vs. 28,1kg/m², 86,0 vs. 92,5cm bzw. 29,9 vs. 32,6%).

Im Hinblick auf den Blutdruck bestätigten sich die Ergebnisse aus der prä-TX Untersuchung. Der Blutdruck der PTDM-Gruppe (107,5/65mmHg) lag niedriger als der, der No-PTDM-Gruppe (123,5/80mmHg). Während in der No-PTDM-Gruppe 75% der Patienten antihypertensiv behandelt wurden, waren es in der PTDM-Gruppe 100%.

Die immunsuppressive Therapie bestand zum Zeitpunkt 6 Monate post TX bei allen Patienten aus einer Dreifachtherapie. Diese beinhaltete Tacrolimus, Glukokortikoide (Steroide) und Mycophenolat Mofetil (MMF). Auffällig war, dass die initiale Dosis von TAC in der No-PTDM-Gruppe niedriger war als in der PTDM-Gruppe (5,75 vs. 7,5mg/Tag)(Tabelle 3.11).

Obwohl die PTDM-Gruppe vor NTX und zum Zeitpunkt 30 Tage post NTX eine gestörte Nüchtern-Glukose aufwies und deren Verlaufswerte im Vergleich zur No-PTDM-Gruppe generell erhöht waren, konnte allein durch die Nüchtern-Glukose keine Diagnose für einen PTDM gestellt werden. Lediglich nach NTX wiesen beide Gruppen Werte über 200mg/dL auf (Tabelle 3.11).

Auch sechs Monate post TX zeigte die PTDM-Gruppe eine Erhöhung der Insulinresistenz (HOMA-IR) und eine Minderung der β -Zell-Funktion des Pankreas (HOMA-B) im Vergleich zur No-PTDM-Gruppe (3,6 vs. 4,0% im HOMA-IR bzw. 3,2 vs. 2,7% im HOMA-B).

Der Serum-Kreatininspiegel offenbarte innerhalb der No-PTDM-Gruppe einen schnelleren Abfall und liegt auch im Verlauf etwas niedriger (Abbildung 3.12).

Auch die Glomeruläre Filtrationsrate ist in beiden Gruppen verschieden, wobei die No-PTDM-Gruppe eine höhere GFR aufweist (Abbildung 3.13).

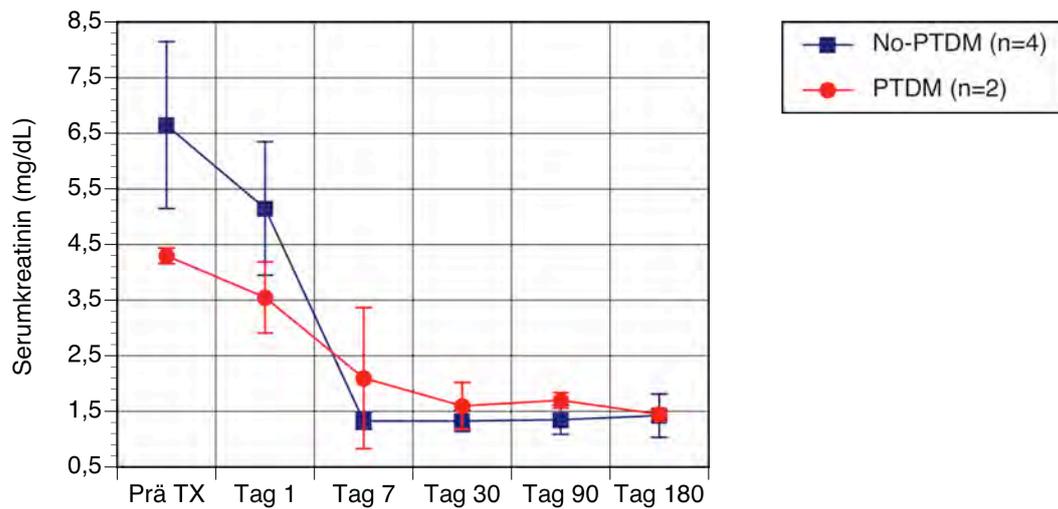


Abbildung 3.12: Serumcreatininverlauf (MW und SD).

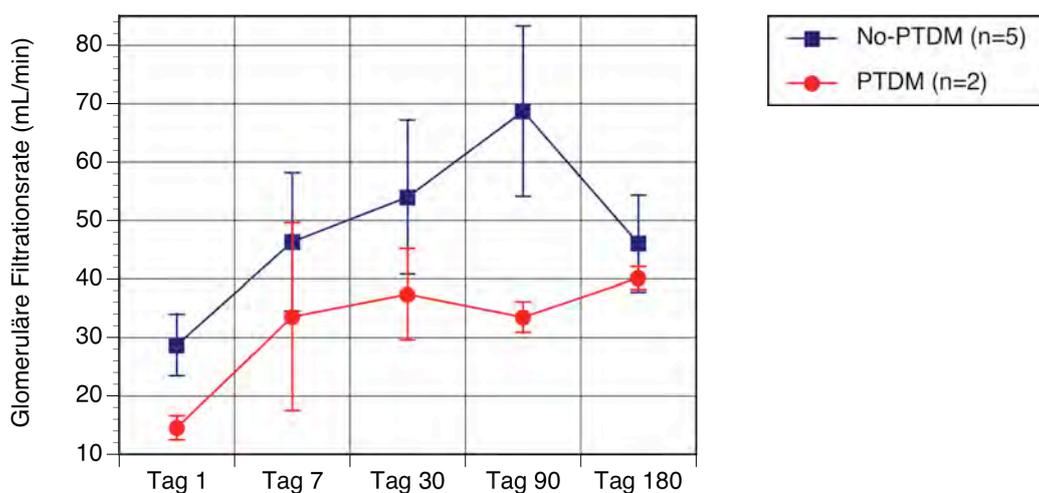


Abbildung 3.13: Verlauf der Glomerulären Filtrationsrate 6 Monate post NTX (MW und SD).

Tabelle 3.11a: Sechs Monats- post TX Vergleich der Gruppen No-PTDM vs. PTDM in der prospektiven Untersuchung

	No-PTDM n=5		PTDM n=2	
Alter	Jahre 34,5	min-max 23-45	Jahre 54,5	min-max 52-57
Body-Mass-Index post TX	kg/m ² 23,9	SD 2,3	kg/m ² 28,1	SD 2,4
Körperfett	% 29,9	SD 0,9	% 32,6	SD 0,0
Bauchumfang	cm 87,0	SD 7,5	cm 92,5	SD 0,7
Systolischer Blutdruck 3 Monate post TX	mmHg 123,5	min-max 110-140	mmHg 107,5	min-max 105-110
Diastolischer Blutdruck 3 Monate post TX	80,0	70-88	65,0	60-70
Nüchtern Blutzuckerspiegel	mg/dL	min-max	mg/dL	min-max
Prä TX	84,5	75-105	112,5	107-118
Tag 0	252,0	133-452	214,0	187-241
Tag 7	77,0	74-115	105,0	86-124
Tag 30	79,5	66-96	112,0	86-138
Tag 90	101,5	86-122	101,5	97-106
Tag 180	98,5	81-107	106,0	106-106
Kreatinin i.S.				
Prä TX	6,1	5,6-8,9	4,3	4,2-4,4
Tag 0	5,5	3,4-6,2	3,6	3,1-4,0
Tag 7	1,3	1,2-1,5	2,1	1,2-3
Tag 30	1,3	1,2-1,6	1,6	1,3-1,9
Tag 90	1,3	1,1-1,7	1,7	1,6-1,8
Tag 180	1,3	1,2-2,0	1,5	1,4-1,5
Kreatinin-Clearance				
Tag 0	28,8	23,5-34,0	14,6	12,5-16,6
Tag 7	39,0	37,0-63,0	33,6	17,5-49,6
Tag 30	54,4	37,6-70,0	37,4	29,6-45,2
Tag 90	68,7	54,1-83,3	33,5	30,9-36,1
Tag 180	51,6	34,3-52,2	40,2	38,2-42,1
Blutzuckerspiegel im oGTT				
Minute 0	103,5	81-107	111,0	106-116
Minute 60	187,0	115-240	256,0	244-268
Minute 120	171,5	97-180	207,5	207-208
Insulinspiegel im oGTT	μU/mL	min-max	μU/mL	min-max
Minute 0	14,3	12,4-17,6	14,7	14,4-15,0
Minute 60	73,3	60,6-122,2	85,7	51,4-120
Minute 120	55,7	35,7-171,9	78,6	57,9-99,3
C-Peptid im oGTT	ng/dL	min-max	ng/dL	min-max
Minute 0	4,6	2,4-8,1	3,6	3,5-3,7
Minute 60	12,0	8,1-13,5	12,9	9,8-15,9
Minute 120	12,9	9,1-18,1	11,9	11,0-12,8

Tabelle 3.11b: Sechs Monats- post TX Vergleich der Gruppen No-PTDM vs. PTDM in der prospektiven Untersuchung				
	No-PTDM n=5		PTDM n=2	
	%	SD	%	SD
Laborwerte/ Berechnete Werte HbA1c	5,7	0,4	6,0	0,0
HOMA-IR	%	min-max	%	min-max
HOMA-B	3,6	2,5-4,7	4,0	3,7-4,2
	3,2	2,5-3,4	2,7	2,7-2,8
Cholesterin	mg/dL	SD/min-max	mg/dL	SD/min-max
Triglyceride	204,5	183-278	237,0	216-258
HDL-Cholesterin	207,5	149-343	104,0	65-143
LDL-Cholesterin	72,5	16,6	76,5	20,5
Lipoprotein a	102,5	19,8	121,0	7,1
	10,0	0,0	10,0	0,0
Homocystein	µmol	min-max	µmol	min-max
	10,7	8,8-20,9	11,8	11,1-12,4
TPZ (=Quick)	%	min-max	%	min-max
	117,5	101-125	81,0	48-118
PTT	sec	SD	sec	SD
	25,5	2,5	31,0	9,9
Fibrinogen	g/L	SD	g/L	SD
	4,0	1,2	3,5	0,4
Glucagon	ρg/mL	min-max	ρg/mL	min-max
	61,0	48-85	54,0	50-58
FT3	ng/mL	SD	ng/mL	SD
	1,9	0,6	2,2	1,4
FT4	ng/dL	SD	ng/dL	SD
	1,3	0,2	1,2	0,2
TSH	mU/L	SD	mU/L	SD
	1,4	0,8	1,1	0,2
Adiponektin	ρmol/L	min-max	ρmol/L	min-max
	9,8	8,8-24,0	17,0	16-18
Proinsulin	µg/mL	min-max	µg/mL	min-max
	6,9	4,0-11,0	2,2	1,7-2,7
TAC-Dosis initial	mg/Tag	min-max	mg/Tag	min-max
TAC-Dosis 6 Monate post TX	5,8	5,0-6,0	7,5	6,0-9,0
	4,9	2,0-8,0	4,5	2,0-7,0

In der 6 Monatsuntersuchung zeigte sich wieder ein höherer Adiponektinwert in der PTDM-Gruppe (9,8 vs. 17,0ρmol/L), auch wenn deren Körperfett (29,9 vs. 32,6%) und BMI (23,9 vs. 28,1kg/m²) erhöht waren.

3.2.3 Immunsuppressive Therapie

Lediglich ein Patient bekam ein Immunsuppressionsregime, welches auf CsA basierte. Alle anderen NTX-Patienten erhielten eine Triple-Therapie, die auf TAC basierte und in Kombination mit Glukokortikoiden (Steroiden) und MMF verabreicht wurde (Tabelle 3.12).

Über fünfzig Prozent der Patienten unter dem Tacrolimus-Regime zeigten 3 Monate nach NTX pathologische Glukosewerte i.S. im oGTT einen PTDM.

Tabelle 3.12: Übersicht der Immunsuppressiva der Gruppen No-PTDM und PTDM des Kollektivs zum Zeitpunkt 3 Monate post TX in der prospektiven Untersuchung				
	No-PTDM (n=4)		PTDM (n=5)	
	N	%	n	%
Primäres Immunsuppressivum				
Tacrolimus	4	100,0	4	80,0
Cyclosporin A	0	0	1	20,0
Sekundäres Immunsuppressivum				
Mycophenolat Mofetil	4	100,0	4	80,0
MMF & Aza	0	0	1	20,0
Steroide	4	100,0	5	100,0
Sirolimus	0	0	1	20,0
Antithymozytenglobulin	0	0	1	20,0

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Kollektiv der retrospektiven Untersuchung

Eine der zentralen Fragen dieser Arbeit war die Bestimmung der Inzidenz eines de novo Diabetes post transplantationem bei Nieren-transplantierten Patienten am Transplantationszentrum Giessen. Dabei sollte zunächst die PTDM-Inzidenz in einem Kollektiv im retrospektiven Setting geprüft werden. Zudem bestand das Ziel, die Leitlinien des Expertenkommittees für Diagnose und Therapie eines PTDM zu implementieren und ein Verlaufsmanagement dafür zu etablieren. Dabei sollten sowohl weitere Erkenntnisse zur PTDM-Inzidenz und prädiktiver Risikofaktoren gewonnen als auch die Versorgungsqualität optimiert werden.

In einer retrospektiven Analyse des Universitätsklinikums Glasgow evaluierten Joss et al. die Häufigkeit eines PTDM an deren Zentrum. Mit 22,3% ein Jahr nach NTX lag deren Inzidenz eines PTDM in einer vergleichbaren Größenordnung (19,9% PTDM im retrospektiven Kollektiv)(JOSS et al. 2007). Dabei verwendete dieses Zentrum ähnliche immunsuppressive Regime. Ein Unterschied bestand jedoch darin, dass diese Arbeitsgruppe die Diagnose eines PTDM lediglich auf Nüchtern-Glukose-Werte i.S. stützte. Auf die Aufnahme eindeutiger Diagnosen aus Arztbriefen wurde verzichtet. Auch Kiberd et al., eine Forschergruppe der Dalhousie Universität in Kanada, führten 2006 eine Single-Center-Untersuchung durch und kamen in deren Kollektiv auf 19,0% PTDM Fälle ein Jahr post NTX (KIBERD et al. 2006). Dabei hielt sich diese Forschergruppe zur Diagnose des PTDM an die Leitlinien nach Davidson et al. bzw. Wilkinson et al. (DAVIDSON et al. 2003, WILKINSON et al. 2005). Sowohl Davidson wie auch Wilkinson benennen in ihren Leitlinien prädiktive Risikofaktoren. Diese Risikofaktoren wurden auch in unserem retrospektiven Patientenkollektiv untersucht. Leider sind einige Datensätze trotz gründlicher Recherchen diesbezüglich lückenhaft verblieben. Nach Identifikation eines PTDM mittels der Nüchtern-Glukose wurden die Patientenakten auf Anzeichen von DM prä TX evaluiert. Wenngleich vergleichbare Inzidenzzahlen erhoben wurden, müssen Vergleiche mit Vorsicht betrachtet werden, lagen den Arbeiten meist unterschiedliche Definitionen des PTDM zugrunde.

Revanaur et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv lediglich eine Inzidenz von 5,1% (REVANAUR et al. 2001). Dieser Unterschied kann jedoch dadurch bedingt sein, dass deren Kollektiv ausschließlich aus Patienten bestand, die mit CsA als primärem Immunsuppressivum behandelt wurden. Zudem verwendete die Gruppe eine unterschiedliche Definition des PTDM, welche auf den HbA1c-Werten, Zufallsblutzuckermessungen, und der medikamentösen Behandlung basierte. Auch in einer großen Analyse des United Renal Data System (URDS) von Kasiske et al., lag die Inzidenz unter der von uns retrospektiv gefundenen (KASISKE et al. 2003). Kasiske et al. nutzten für die Studie die URDS Datenbank, um PTDM Fälle, von gesetzlich versicherten Patienten in den USA zu identifizieren (KASISKE et al. 2003). Dabei fand die Forschergruppe eine kumulative Ein-Jahres-Inzidenz von 16,0%. Jedoch basierte deren Suche nicht auf fest definierten Diagnoskriterien, wie sie erst später veröffentlicht wurden, sondern auf Selbst-Auskünften der transplantierten Patienten. Diese wurden nur an Hand von Abrechnungsdaten der Krankenkassen überprüft. Ein solches Vorgehen macht einen erhöhten Anteil nicht berichteter Fälle wahrscheinlich.

Mit der Maßgabe einer vergleichbaren Diagnose eines PTDM, liegen die hier vorgestellten Ergebnisse im Bereich bislang veröffentlichter Untersuchungen.

Der Risikofaktor (RF) Herkunft konnte auf Grund des Patientenkollektivs nicht überprüft werden. Der Anteil der im Transplantationszentrum Giessen transplantierten Patienten war zu klein bzw. nicht vorhanden, um eine statistische Aussage machen zu können. Lediglich zwei der in Giessen transplantierten Patienten waren keine Kaukasier. Bei anderen Parametern, wie z. B. einer Hepatitis B- oder Hepatitis C Infektion, konnte keine Signifikanz für die Entwicklung eines PTDM in dem vorhandenen Kollektiv nachgewiesen werden.

Jedoch zeigte sich das Patientenalter zum Zeitpunkt der NTX signifikant verschieden; das Alter wurde nicht nur in der bereits zitierten Leitlinie sondern auch von Hoitsma et al., Joss et al., sowie Cosio et al. als signifikanter Risikofaktor für die Entstehung eines PTDM identifiziert (HOITSMA et al. 2006, JOSS et al. 2007, COSIO et al. 2002).

In der vorliegenden Untersuchung betrug das Alter der PTDM-Gruppe bei TX im Mittel 63 Jahre, während die No-PTDM-Gruppe im Mittel nur 46 Jahre alt war. Hoitsma et al. zeigten in ihrer Untersuchung an kaukasischen Nierentransplantationspatienten ohne vorbekannten DM einen signifikanten Anstieg des PTDM mit steigendem Alter.

(HOITSMA et al. 2006) Auch in der Normalbevölkerung steigt das Risiko für die Entwicklung eines DM mit steigendem Alter an (ADA 2006, JOSS et al. 2007). Hur et al. untersuchten Lebendspenden-Nierentransplantationspatienten sieben Jahre post TX mittels oGTT und fanden ein Odds Ratio (=Chancenverhältnis) für persistierenden PTDM von 6,9, wenn die Patienten älter als 40 Jahre waren (HUR et al. 2007). Auch Joss et al. berichten im Zusammenhang mit dem Patientengewicht von einer Minderung der PTDM-Inzidenz bei jüngeren Patienten. Während Patienten, die bei TX jünger als 35 Jahre und weniger als 60 kg wogen, einen PTDM nur zu 1,2% entwickelten, hatten Patienten mit einem Gewicht von mehr als 75kg und älter als 50 Jahre schon eine Inzidenz von 22,3% (JOSS et al. 2007). Dabei bleibt aber offen, welcher der beiden Faktoren den stärkeren Einfluss auf die Entstehung des PTDM hat.

Eine gestörte Glukoseintoleranz prä NTX stellt einen Risikofaktor dar, den die Leitlinie als Prädiktor für die Entwicklung eines PTDM benennt. Dies konnte zwar in der vorliegenden Untersuchung nicht sicher differenziert werden, jedoch war auch hier der Nüchtern-Glukosewert der PTDM-Gruppe im Vergleich zur No-PTDM-Gruppe sowohl univariat als auch multivariat signifikant erhöht (91 vs. 103mg/dL, No-PTDM vs. PTDM). Während Davidson et al. sowie Jindal und Hjelmæsæth lediglich einen Einfluss der gestörten Glukosetoleranz vermuteten (DAVIDSON et al. 2003, JINDAL & HJELMESÆTH 2000), zeigten Cosio et al. in ihrer retrospektiven Analyse, dass Patienten mit einem Nüchtern-Glukosewert vor TX zwischen 101-110mg/dL bzw. 110-125mg/dL ein erhöhtes Risiko für PTDM (OR 1,5 bzw. 7,6) im Vergleich zu Patienten mit einem Nüchtern-Glukosewert von 90-100mg/dL haben (COSIO et al. 2005). Nam et al. bestimmten in ihrem Patientenkollektiv die Nüchtern-Glukose mittels oGTT (NAM et al. 2001). Dabei wurden die Patienten vor und nach Transplantation auf eine abnormale Glukosetoleranz untersucht. Nach der post TX Untersuchung teilten Nam et al. die Patienten in drei Gruppen (Normoglukose, gestörte Glukosetoleranz und PTDM) ein. Auch hier zeigte sich prä TX zwar insgesamt keine gestörte Glukosetoleranz, jedoch waren die Nüchtern-Glukose-Werte der Gruppe mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) sowie der PTDM-Gruppe im Vergleich mit der Normoglukose-Gruppe signifikant erhöht (77,5, 86,5 bzw. 95,5mg/dL, Normoglukose-, IGT- bzw. PTDM-Gruppe).

In dem Patientenkollektiv des Transplantationszentrums Giessen wurde zudem der BMI als univariater Risikofaktor für die Entstehung eines PTDM identifiziert. Dabei waren die No-PTDM-Patienten signifikant leichter als die PTDM-Patienten (23,4 vs.

26,0kg/m²). In den Leitlinien aus dem Jahre 2003 ist die Fettleibigkeit (BMI \geq 25,0kg/m²) ein Risikofaktor für die Entwicklung von PTDM (DAVIDSON et al. 2003). Die Mehrzahl der Veröffentlichungen fand eine starke Assoziation des Körpergewichtes bzw. BMI in der Entstehung eines Diabetes mellitus nach NTX (BOUDREAUX et al. 1987, MILES et al. 1998, KASISKE et al. 2003, KAHN et al. 2006). Auch in der Normalbevölkerung ist der Einfluss von Übergewicht bzw. Fettsucht in der Entstehung eines DM bekannt (ASN 2007, ADA 2006). In dem hiesigen Kollektiv ist die No-PTDM-Gruppe im Mittel normalgewichtig während die PTDM-Gruppe prä-adipös ist. Sowohl im Diabetes-Präventions-Programm, in dem Patienten mit einer intensiven Lebensstilveränderung (beinhaltete einen Gewichtsverlust von min. 7% vom Ausgangsgewicht) mit Patienten der Placebo-Gruppe verglichen wurden (DPP 2002), als auch bei Hamman et al. ist der Einfluss des Gewichtes auf die Entstehung von DM beschrieben (HAMMAN et al. 2006). Hamman et al. fanden eine durchschnittliche Risikoreduktion pro kg Gewichtsverlust von 16% bei gesunden Patienten (HAMMAN et al. 2006). Auch Cosio et al. ermittelten in ihrer retrospektiven Analyse von NTX-Patienten ein erhöhtes Körpergewicht bzw. einen erhöhten BMI in der Gruppe, die einen PTDM entwickelte (COSIO et al. 2002). Kasiske et al. zeigten in ihrem Patientenkollektiv eine Inzidenzzunahme des PTDM bei Fettsucht-Patienten, mit einem BMI von größer gleich 30kg/m² (22,9 vs. 14,6% PTDM Fälle), ein Jahr post NTX (KASISKE et al. 2003).

Ducloux et al. untersuchten ihr Kollektiv zwar nicht im Bezug auf die Entstehung eines PTDM, jedoch auf Risikoparameter, die einen Transplantatverlust anzeigen (DUCLOUX et al. 2005). Auch dabei zeigte sich der Einfluss des BMI. Eine Gewichtszunahme innerhalb des ersten Jahres post TX um 5% steigert das Risiko für einen Verlust der Transplantatniere um das 2,82 fache!

Auch neue Studien zeigen eine Risikosteigerung hin zur Entwicklung eines PTDM für Patienten, die einen BMI von größer 25kg/m² hatten (KAHN et al. 2006, HUR et al. 2007). Dies ist auch in dem Patientenkollektiv des Transplantationszentrum Giessen der Fall.

Die genaue Pathophysiologie, die dem PTDM zu Grunde liegt, ist bis heute nicht bekannt. Bislang wird vermutet, dass es sich um eine Kombination aus zwei Defekten handelt (MARKELL 2004). Zum einen wird eine Minderung der Insulinwirkung auf Muskulatur, Leber- und Fettgewebe vermutet (=Insulinresistenz); zum anderen, dass die

pankreatische β -Zelle nicht in der Lage ist, dies durch gesteigerte Insulinsekretion zu kompensieren (=Insulininsuffizienz, β -Zell-Versagen, Sekretionsdefizit)(VIBERTI 2001). Auch Moore et al. vermuten ähnliche Pathomechanismen wie der Typ 2 Diabetes mellitus (MOORE et al. 2006). Die Klassifikation eines PTDM erfolgt oftmals als Kombination aus den Gruppen Typ 3 E, der medikamenteninduzierte DM, und aus der Gruppe Typ 2 DM. Die Leitlinien nach Davidson et al. zählen den PTDM zu dem Typ 2 DM (DAVIDSON et al. 2003). Folglich wären auch die Ergebnisse von Torres-Romero et al. zu erklären, die in ihrer Untersuchung keinen Zusammenhang zwischen der Entstehung von PTDM und den HLA-Profilen der Patienten fanden (TORRES et al. 2006). In der evidenzbasierten Leitlinie der DDG von 2004 wird eine Assoziation der HLA zu dem Typ 2 DM als nicht vorhanden beschrieben (KERNER et al. 2004).

Wenig Beachtung in den Untersuchungen des PTDM fand bislang die Zahl der HLA-Mismatches. Hoitsma et al. beleuchteten diese zwar unter dem Aspekt der Immunsuppressiva, jedoch nicht unter dem Aspekt der PTDM-Entwicklung alleine (HOITSMA et al. 2006). Dabei konnten aber keine Signifikanzen festgestellt werden. Ducloux et al. zeigten einen Trend zu vermehrtem Transplantatverlust bei steigender Anzahl an HLA-Mismatches (DUCLOUX et al. 2005). Auch die Analyse von Kasiske et al. zeigte eine Assoziation der HLA-Mismatches mit Transplantatfunktionsverlust (TFV), Tod durch TFV und Tod insgesamt. Sie untersuchten dabei 11659 konsekutive Patienten nach NTX, die über Medicare abgerechnet wurden und vor NTX frei von Diabetes mellitus waren (KASISKE et al. 2003). Als Vergleich wurde die PTDM-Prävalenz in der Gruppe mit 0 HLA-Mismatches gewählt. Im Vergleich dazu offenbarte sich in allen Mismatch-Gruppen eine Risikosteigerung, die von 31 bis 90% reichte. In dem Kollektiv, welches von Schiel et al. untersucht wurde, lag keine Signifikanz bei den HLA-Mismatches vor (SCHIEL et al. 2005). Jedoch verwendeten sie die WHO-Definition für DM von 1985. Mittlerweile sind die Diagnosekriterien für den DM erheblich enger gefasst als noch im Jahre 1985, wodurch die Signifikanz der HLA-Mismatches beeinflusst worden sein könnte. In der vorliegenden Untersuchung war die Zahl an HLA-Mismatches signifikant verschieden (3,2 vs. 3,9 Mismatches, No-PTDM vs. PTDM), der bislang unter diesen Kriterien nicht berichtet wurde. Geht man bei steigender HLA-Mismatch-Anzahl von einer vermehrten Aktivität des Immunsystems gegen das Transplantatgewebe mittels Inflammation und einer Assoziation von DM mit Inflammation aus (BRETZEL 2008), könnte die Zahl an Mismatches ein Risikofaktor für

die Entstehung eines PTDM sein. Wird das TX-Gewebe neuerlichen Hyperglykämien ausgesetzt, so reagiert es bei Perfusion mit einer zusätzlichen gesteigerten inflammatorischen Antwort (THOMAS et al. 2001). Möglicherweise spielt die Gabe von Antikörper (AK) gegen diese immunologische Grundaktivität in der Entwicklung des PTDM eine Rolle. Bei einem HLA-Mismatch größer 3 Mismatches, werden im Transplantationszentrum Giessen Antikörper, wie Daclizumab® und Basiliximab®, verabreicht.

In der Literatur wird meist ein starker Zusammenhang zwischen den verabreichten immunsuppressiven Medikamenten und der Entwicklung eines PTDM berichtet (DAVIDSON et al. 2003, vHOEFF et al. 2004, WILKINSON et al. 2005). Dabei ergibt sich zumeist folgende Reihenfolge: Kortikosteroide > TAC > CsA > Andere (BRETZEL 2008, WEIMER 2008). In der multizentrischen DIRECT-Studie (=Diabetes Incidence after Renal Transplantation: Neoral C₂ Monitoring Versus Tacrolimus)(VINCENTI et al. 2007) zeigte sich ein signifikanter Inzidenzanstieg bei Patienten unter TAC-Behandlung im Vergleich zu Patienten mit CsA 6 Monate post TX.

Kasike et al. zeigten in ihrer Untersuchung eine Risikosteigerung bei Patienten, die mit TAC behandelt wurden im Vergleich zu TAC-freien Regime, von 53%, während die Verwendung von AZA und MMF sich eher stoffwechselneutral zeigten (KASIKE et al. 2003). Andererseits zeigte die gleiche Studie eine Risikominderung für Abstoßungsepisoden (TFV, Tod durch TFV oder Tod) in der TAC-Gruppe im Vergleich zur TAC-freiem-Gruppe (Risikominderung 30% bzw. 28% bzw. 35%).

In dem hier untersuchten Kollektiv konnte zwar keine Signifikanz nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich auch hier ein Trend zu häufiger TAC-Medikation in der PTDM-Gruppe. Die Inzidenz lag dabei bei Patienten, die mit TAC behandelt wurden bei 23,5% (n=24/101), während Patienten mit einem CsA-Regime ein PTDM-Inzidenz von 14,5% (n=8/55) ein Jahr post TX aufwiesen.

Auf Grund der vielen Kombinationsmöglichkeiten der einzelnen Immunsuppressiva bei der im Zentrum üblichen Triple-Therapie, musste auf eine genauere Aufschlüsselung der verabreichten Immunsuppressiva zu einzelnen Zeitpunkten verzichtet werden.

Wie Sumrani et al. in ihrer Untersuchung an 337 Patienten ohne Diabetes prä-TX belegten, zeigte sich auch in dem vorliegenden Kollektiv eine signifikante Häufung

postmortalen Spenden bei den PTDM-Patienten (62,1 vs. 83,3%)(SUMRANI et al. 1991). Auch für die Gruppe mit postmortalen Spenden zeigt sich eine deutlich höhere Inzidenz des PTDM als für die Lebendspenden (25,0% vs. 9,8%). Obwohl die Definition eines PTDM bei Sumrani et al. von der 2003 erschienenen Leitlinie, also auch der hier verwendeten Definitionen, stark abweicht, bleibt das Verhältnis von postmortalen Spenden zu Lebendnierenspenden davon unbeeinflusst (SUMRANI et al. 1991).

Bereits im Jahr 1987 untersuchten Boudreaux et al. Patienten nach NTX und fanden trotz der damals noch relativ geringen Anzahl an Lebendspenden einen Zusammenhang zwischen PTDM und postmortalen Spenden (BOUDREAUX et al. 1987). Bei einer Lebendspende folgt einer geplanten Entnahme unmittelbar zeitnah die Transplantation. Daher ist die kalte Ischämiezeit relativ kurz (in etwa 90 bis 120 Minuten). Mit steigender kalter Ischämiezeit werden dem Patienten höhere Dosen an IS verabreicht, um einer Rejektion entgegenzuwirken. Deutlich wird dies auch an unserem Kollektiv, welches zum Großteil aus postmortalen Spenden bestand. Die No-PTDM-Gruppe wies einen deutlichen Trend zu einer kürzeren kalten Ischämiezeit auf (668 vs. 788 Minuten). Dieser war statistisch zwar nicht signifikant, weist aber auf einen möglichen Einfluss der KIZ bzw. der Spendeart hin.

Die Ergebnisse unserer retrospektiven Analyse der Jahre 2000-2006 zeigen im Hinblick auf metabolische Stoffwechsellentgleisungen mit der Literatur vergleichbare PTDM-Inzidenzzahlen. Auch die identifizierbaren Risikoparameter werden durch die Ergebnisse anderer Zentren bestätigt. Erstaunlicherweise bleibt als einziger signifikanter Parameter, der eine direkte Beeinflussung erlaubt, der BMI. Die übrigen Parameter sind nicht primär, z.B. durch Lifestyle-Intervention, modifizierbar und eignen sich somit nicht für präventive Ansätze.

Folglich bleibt die Aufgabe durch erweiterte prospektive Untersuchungen weitere Risikofaktoren zu identifizieren und darauf aufbauend präventive Ansätze zu entwickeln.

4.2 Kollektiv der prospektiven Untersuchung

Das Ziel dieser Pilotuntersuchung eines Kollektivs im prospektiven Setting war sowohl die Implementierung der Leitlinien nach Davidson et al. bzw. Wilkinson et al. zur Diagnostik eines PTDM sowie der Entstehung eines systematischen und standardisierten Forschungs- und Versorgungs-Netzwerk-Konzeptes (DAVIDSON et al. 2003, WILKINSON et al. 2005). Zudem sollte geprüft werden, ob sich im prospektiven Setting weitere als Prädiktoren geeignete Risikofaktoren identifizieren lassen.

Hierfür wurde zunächst das Kollektiv der Lebendspende-Empfänger gewählt, da diese in der Regel zeitnah transplantiert werden. Des Weiteren weist dieses Kollektiv eine kurze kalte Ischämiezeit auf, da in diesem Kollektiv der Einfluss von gesteigerten initialen Immunsuppressions-Dosen minimiert wird. Die Reduktion der Immunsuppression, speziell der Kortikosteroide, wird von vielen Forschungsgruppen als ein Schlüssel zur Prävention des PTDM gesehen (HJELMESÆTH et al. 2002, van HOOFF et al. 2004, WILKINSON et al. 2005). Dazu berichtet Lehmann von einer Steigerung des PTDM Risikos um 5%, wenn sich die Menge von an Glukokortikoiden um nur 5-7mg pro Tag erhöht (LEHMANN 2005). Folgen von lediglich 5 mg Glukokortikoiden beim Patienten könnten bei längerfristiger Anwendung, wie den NTX-Patienten, eine Auszehrung der Langerhansschen Inseln des Pankreas sein. Christiansen et al. berichten dazu, dass Diabetes mellitus Patienten, die 5mg Prednisolon pro Tag einnehmen, eine Steigerung des Insulinbedarfs um das 2,5-fache haben (statt 40 U/d ca. 100 U/d) (CHRISTIANSEN et al. 1993).

Wenn, wie in den Leitlinien (DAVIDSON et al. 2003, WILKINSON et al. 2005) beschrieben, postmortale Spenden einen RF darstellen, sollte in einem Kollektiv, das rein aus Lebendspenden besteht, eine Minderung der PTDM-Inzidenz zu erwarten sein. Jedoch ist dies im vorliegenden Kollektiv nicht zu beobachten. Hier entwickelten sogar 55,6% der Patienten innerhalb der ersten drei Monate post TX einen PTDM. Diese Zahl liegt weitaus höher als die in der Literatur angegebenen Werte (BOUDREAUX et al. 1987, MONTORI et al. 2002, KASISKE et al. 2003). Dieser Unterschied mag in den verwendeten Studienprotokollen liegen. Die meisten bislang veröffentlichten Studien evaluierten ihr Patientenkollektiv lediglich retrospektiv und können somit nicht sicherstellen, ob eine latente metabolische Stoffwechselstörung nicht schon vor TX vorlag, da ein

systematisches Screening nicht durchgeführt wurde. In der „prospektiven“ Studie von Hagen et al., die eine Inzidenz von 22% berichteten, wurden die Patienten nicht prä- und post-TX untersucht, sondern einmal zehn Wochen und ein weiteres Mal sechs Jahre post NTX (HAGEN et al. 2003). Somit wird auch hier nicht deutlich, wie viele dieser Patienten möglicherweise schon vor Nierentransplantation einen Diabetes mellitus oder eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen. Jedoch würde ein prä-TX Screening die Inzidenz wohl nicht erhöhen, sondern vielmehr vermindern. Dennoch glaubt Viberti, dass die bislang veröffentlichten Ergebnisse die Inzidenz des PTDM unterschätzen („PTDM is underdiagnosed“) und dass, wie auch unsere Ergebnisse zeigen, die Anzahl an PTDM-Fällen viel höher anzunehmen ist (VIBERTI 2001), da viele PTDM-Fälle nicht oder zumindest nicht frühzeitig erkannt werden.

Eine solch hohe PTDM-Inzidenz drei Monate post TX wie in der vorliegenden prospektiven Untersuchung ist so bislang nicht beschrieben. Jedoch entwickeln sich die meisten PTDM-Fälle innerhalb der ersten drei Monate post TX (JINDAL & HJELMESÆTH 2000, MARCEN et al. 2006, HOITSMA et al. 2006). Auch Hamer et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv von Nierentransplantationspatienten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenkrankheit (ADPKD) eine mittlere Zeit von 90 Tagen nach NTX bis zur Diagnose bzw. Manifestation des PTDM (HAMER et al. 2007). Dabei beobachtete diese Forschergruppe das Kollektiv durchschnittlich 5,9 Jahre. In diesem Zeitraum manifestierte sich der PTDM bei 64% der PTDM-Patienten innerhalb des ersten Jahres post TX. Nach fünf Jahren entwickelten weitere 18% einen PTDM. Auch Kasiske et al. berichten von einem kontinuierlichen Anstieg des PTDM nach der primären 3-Monatsphase (KASIKE et al. 2003). Ebenso zeigte sich in unserem Kollektiv, dass Patienten, die in der 3-Monatsuntersuchung noch PTDM frei waren, in der 6-Monatsuntersuchung einen manifesten PTDM entwickelt haben.

Anders als in der retrospektiven Untersuchung zeigte sich in diesem Kollektiv der Einfluss des Alters nicht. Weder vor TX, noch drei Monate nach TX war ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar (44 vs. 42 Jahre bzw. 42 vs. 42 Jahre, No-PTDM vs. PTDM).

Obwohl, wie oben beschrieben, der BMI im retrospektiven Kollektiv ein signifikanter Parameter war, konnte dies in der prospektiven Untersuchung nicht beobachtet werden (BMI von 26,1kg/m² in beiden Gruppen). In Studien zur Entwicklung von Typ 2 Diabetes

mellitus in der Normalbevölkerung sind der BMI bzw. die Fettleibigkeit ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ein bekannter Risikofaktor. Die Kriterien der ADA von 2006 geben nicht nur den BMI als Risikofaktor an, sondern auch den Körperfettanteil (ADA 2006). In unserem Kollektiv konnte durch die BIA-Messung gezeigt werden, dass speziell dieser Parameter in der No-PTDM-Gruppe stark erniedrigt war (28,1 vs. 35,9%). Im Einklang damit zeigt sich die Dauer der zusätzlichen wöchentlichen körperlichen Aktivität bzw. Bewegung der Patienten, die mit dem Körperfettanteil und der Insulinresistenz korreliert. Während die No-PTDM-Gruppe angab, sich im Mittel 120 Minuten pro Woche zusätzlich gezielt zu bewegen, benannten die Patienten der PTDM-Gruppe keine gezielten zusätzlichen körperlichen Aktivitäten. Die ADA postuliert, dass zusätzliche körperliche Bewegung ein therapeutisches bzw. präventives Werkzeug für Risikopatienten des DM bzw. auch des PTDM sein kann (ADA 2003). Körperliche Inaktivität ist als Risikofaktor für Typ 2 DM allgemein anerkannt (ADA 2004). Da insbesondere das viszerale Fett ein endokrin aktives Gewebe ist, besteht die Vermutung, dass dadurch die Insulinresistenz erhöht wird (MEINERS 2008).

Jedoch kann dies anhand der HOMA-IR-Indices und des Adiponektinspiegels zum Zeitpunkt vor NTX (Beginn der Studie) bisher nicht bestätigt werden. Erhöhte Insulinresistenzindices (HOMA-IR) und verminderte Adiponektinspiegel fanden sich in der No-PTDM-Gruppe. Einschränkend für die Repräsentativität der Ergebnisse ist die bislang noch niedrige Fallzahl. Auch die Geschlechterverteilung ist verschieden: Während das Kollektiv der PTDM-Gruppe nur einen männlichen Patienten beinhaltete (=20%), umfasste die No-PTDM-Gruppe mehrheitlich männliche Patienten (=62,5%).

Da der Typ 2 DM zu Beginn oftmals asymptomatisch verläuft, ist seine Diagnose nicht selten ein Zufallsprodukt nicht-spezifischer Untersuchungen (ADA 2004). Weil aber genau dieser asymptomatische Zeitraum wichtig für die Verhinderung diabetischer Folgekomplikationen ist, sollten heute frühzeitige Screening-Untersuchungen durchgeführt werden. In der Normalbevölkerung wird hierfür üblicherweise zunächst nur die Nüchtern-Glukose (FPG) eingesetzt, ein oGTT hingegen nur selten durchgeführt. Auch die ADA empfiehlt die FPG-Untersuchung als besten Screening-Test, da dieser nicht nur einfacher und kostengünstiger ist, sondern auch mehr Patientencompliance als der aufwendigere oGTT hat (ADA 2004). Dennoch scheint der oGTT besser für das Screening in diesem Risikokollektiv geeignet zu sein. Armstrong et al. untersuchten in ihrem Kollektiv die Aussagekraft der FPG an 200 NTX-Patienten im Vergleich zum oGTT

(ARMSTRONG et al. 2006). Dabei zeigten insgesamt 42% der untersuchten Patienten ein pathologisches Ergebnis im OGTT. Hätten Armstrong et al. lediglich die FPG als Diagnoseparameter herangezogen, wären 65% der Patienten mit einem PTDM nicht diagnostiziert worden (6 vs. 17% PTDM-Inzidenz FPG vs. OGTT)(ARMSTRONG et al. 2006). Nur durch die Untersuchung mittels OGTT, ungeachtet der FPG, konnten Patienten mit PTDM oder IGT frühzeitig erfasst werden (ARMSTRONG et al. 2006). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Nüchtern-Glukose zum Zeitpunkt vor NTX (Beginn der Studie)(91,4 vs. 92,3 mg/dL, No-PTDM vs. PTDM). Es muss daher geschlussfolgert werden, dass ein prospektives und standardisiertes Screeningverfahren, einschliesslich eines 75g OGTT, für eine frühzeitige Detektion von Störungen im Glukosestoffwechsel unentbehrlich ist. Es zeigte sich sowohl hier, wie auch zum Zeitpunkt drei Monate post TX, kein DM bei Betrachtung der FPG allein. Nur zwei Patienten zeigten in der FPG-Untersuchung ein pathologisches Ergebnis als IFG. Die Bestimmung der Nüchtern-Glukose allein ist als alleiniger Screening-Parameter für den Diabetes mellitus bzw. den PTDM wenig geeignet. Erst das Screening mittels oGTT veranschaulichte, dass nur ein Patient zu diesem Zeitpunkt keine Pathologie aufwies, während bei allen anderen ein pathologisches Ergebnis vorlag.

Unsere Pilotuntersuchung zeigt, dass ein prospektives Setting praktikabel ist und eine Bestimmung des Glukosestoffwechsels mittels oGTT die Detektion von Entgleisungen frühzeitig anzeigt. Inwieweit eine zusätzliche Bestimmung der Insulinspiegel im oGTT den prädiktiven Wert der oGTT-Ergebnisse zu verbessern vermag, muss an größeren Fallzahlen geprüft werden. Eine Kooperation der Transplantationsmediziner (hier Nephrologen) mit Endokrinologen (hier Facharzt für Endokrinologie, mit eigener Erfahrung in der Beratung von NTX-Patienten, wie SIK etc.) erweist sich als äußerst fruchtbar und effektiv.

5 ZUSAMMENFASSUNG/ Abstract

Ein nach Transplantation (TX) neu auftretender Diabetes mellitus (Post-transplantations Diabetes mellitus, PTDM) ist mit signifikant vermindertem Patienten- und Transplantatüberleben assoziiert und stellt daher eine ernst zu nehmende Komplikation nach Organtransplantationen. Aufgrund uneinheitlicher Definition eines PTDM reichen die bisher beschriebenen Inzidenzraten von 2 bis 54%. Die Entstehung eines PTDM wird sowohl durch modifizierbare (Gewicht, immunsuppressives Regimen, etc.) als auch nicht-modifizierbare Faktoren (Alter, Ethnie, etc.) begünstigt.

Am Transplantationszentrum Giessen sollte retrospektiv die Nieren-Transplantationen der Jahre 2000 bis 2006 im Bezug auf Prävalenz eines PTDM, die bekannten Risikofaktoren, sowie die Bestimmung möglicher zusätzlicher prädiktiver Parameter über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten post Nierentransplantation (NTX) untersucht werden. Im prospektiven Setting sollte eine Implementierung der Diagnostik gemäß Guidelines an Lebendspenden-NTX-Patienten durchgeführt werden. Daran sollten die Häufigkeit eines PTDM und dessen Risikofaktoren analysiert bzw. charakterisiert werden. Zugleich war der Stellenwert eines oralen Glukose Toleranztests (OGTT) zu evaluieren.

Die retrospektive Analyse der NTX der Jahre 2000 bis 2006 erfolgte über die schriftlichen (Patientenakte etc.) sowie elektronischen Dokumentationen (KIS etc.). Patienten mit wiederholt erhöhten Nüchtern-Glukose-Werten (≥ 126 mg/dL) über Tag 90 post NTX hinaus, Neu-Dokumentation eines PTDM oder antidiabetischer Behandlung wurden der Gruppe PTDM zugeteilt. Patienten ohne pathologisches Ergebnis sind der No-PTDM-Gruppe zugeteilt worden.

Die prospektive Evaluation aller Kandidaten für eine Lebendspenden-NTX erfolgte nach einem standardisierten Untersuchungsprotokoll (einschließlich 75g oGTT, Bioimpedanzbestimmung, etc.) zu den Zeitpunkten vor, sowie, 3, 6, bzw. 12 Monate nach erfolgter Lebendspenden-NTX. Die Einteilung in die Gruppe PTDM basierte auf den 2h-Serumglukose-Werten des oGTT (≥ 200 mg/dL PTDM).

Von insgesamt 271 konsekutiv transplantierten Patienten aus den Jahren 2000 bis 2006 konnten 181 analysiert werden. Bei 36/181 (19,9%) zeigte sich ein persistierender PTDM. Risikofaktoren für die Entwicklung eines PTDM waren das Patientenalter (46 vs.

63 Jahre, $p < 0,001$, jeweils No-PTDM vs. PTDM), der BMI (23,4 vs. 26,0 kg/m², $p = 0,002$) sowie die Nüchtern-Glukose (FPG) vor NTX (91 vs. 103 mg/dL, $p < 0,001$). Patienten der No-PTDM Gruppen hatten eine signifikant niedrigere Rate an HLA-Mismatches (3,2 vs. 3,9, $p = 0,023$) und erhielten häufiger ein Lebendspendenorgan (5,6 vs. 10,3%, $p = 0,018$).

Bezogen auf die verwendeten primären Immunsuppressiva (Tacrolimus und Cyclosporin A) zeigte sich ein Trend zu einer höheren PTDM-Rate bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden (14,5 vs 23,8%, $p = 0,367$). Dieser war aber nicht signifikant.

Im prospektiven Setting konnten bisher 21 Patienten prä NTX gescreent werden. Kein Patient hatte vor NTX einen Diabetes Mellitus. Von diesen wurden 12 von 21 Patienten wurden bisher erfolgreich Nieren-transplantiert. Drei Monate post NTX zeigte sich bei 5/9 (55,6%) Patienten ein Diabetes mellitus, der bei 2/7 Patienten (28,6%) auch 6 Monate post NTX persistierte. Patienten, mit pathologisch gestörtem Glukosestoffwechsel wurden einer Stufentherapie zugeführt.

Die Gruppen No-PTDM und PTDM waren bezüglich Alter, BMI und nüchtern-Glukose prä TX nicht verschieden. Im 2h oGTT fällt die PTDM-Gruppe jedoch schon vor NTX mit einer gestörten Glukosetoleranz auf (159,3 vs. 131,5mg/dL). Drei Monate post NTX aggraviert diese Störung zu einem manifesten Diabetes mellitus (226,0 vs. 124,0mg/dL). Bei Betrachtung allein der Nüchtern-Glukose wäre ein PTDM in allen Fällen unentdeckt geblieben.

Die Untersuchung der Transplantationen der Jahre 2000 bis 2006 zeigt eine mit der aktuellen Literatur vergleichbare PTDM-Prävalenz (etwa 20 %) am Transplantationszentrum Giessen. Die am Giessener Kollektiv ermittelten prädiktiven Risikofaktoren verdeutlichen, dass Möglichkeiten für regulative bzw. protektive Maßnahmen zur Verhinderung eines PTDM bestehen.

Die Pilotuntersuchung bei Lebendnieren-NTX bestätigt die Möglichkeit ein prospektives interdisziplinäres Setting durchzuführen. Ein solches systematisches Screening offenbart eine deutlich höhere PTDM-Inzidenz als bislang berichtet und vermutet. Erst durch die Untersuchung mittels oGTT kann ein gestörter Glukosestoffwechsel frühzeitig entdeckt werden und ermöglicht damit rechtzeitige therapeutische Interventionen. Nur dadurch können künftig erhöhte Mortalitäts- und Transplantatfunktionsverlusten reduziert werden.

In Ergänzung der aktuell gültigen Guidelines ist daher der prospektiven Untersuchung des Glukosestoffwechsels mittels oGTT eine wesentliche Bedeutung zuzumessen und daher dessen standardisierter Einsatz zu empfehlen. Untersuchungen an größeren Kollektiven können künftig die Evaluation unterschiedlicher therapeutischer Strategien ermöglichen.

De novo diabetes mellitus (post-transplant diabetes mellitus, PTDM) following solid organ transplantation is associated with a significant decrease in patient and transplant survival and thus resembles a serious complication. Due to non-uniform definition of a PTDM the reported incidence ranges from 2 to 54%. The development of a PTDM is supported by modifiable (weight, immunosuppressive regimen, etc.) and non-modifiable factors (age, ethnicity, etc.).

A retrospective analysis of all consecutive kidney transplantations (NTX) from 2000 till 2006 at Giessen Transplant Center (GTC) was done to evaluate the prevalence of a PTDM, the contributing risk factors as well as other possible predictive parameters over a time period of 12 months post NTX. In accordance with current guidelines an implementation of a diagnostic scheme was to be implemented on living-donation related kidney transplant recipients in a prospective setting. The incidence of PTDM and the contributing risk factors were to be analyzed and characterized further. Additionally, the significance of an oral glucose tolerance test (OGTT) should be evaluated.

The retrospective analysis of all consecutive kidney transplantations from 2000 till 2006 included both written (patient record etc.) and electronic documentation (CIS etc.). Patients having repeatedly elevated fasting plasma glucose values (FPG)(≥ 126 mg/dL) past day 90 post NTX, new documentation of a PTDM, or anti-diabetic treatment post NTX were assigned to the PTDM-group.

The prospective evaluation of all candidates awaiting living-related NTX was based on a standardized examination protocol (including 75g OGTT, bio-impedance measurement, etc.) before, as well as 3, 6, and 12 months post successful living-related NTX. Patients were assigned to the PTDM-group based upon the 2h serum glucose values from the oGTT (≥ 200 mg/dL PTDM).

From a total of 271 consecutively transplanted patients from 2000 till 2006 181 patients were analyzed. A persisting PTDM was found in 36/181 (19,9%) of the patients. Risk

factors contributing to the development of a PTDM were age (46 vs. 63 years, $p < 0,001$, respectively No-PTDM vs. PTDM), body-mass-index (BMI) (23,4 vs. 26,0kg/m², $p = 0,002$) as well as fasting plasma glucose (FPG) prior to NTX (91 vs. 103 mg/dL, $p < 0,001$). Patients of the No-PTDM-group had a significantly lower rate of HLA-mismatches (3,2 vs. 3,9, $p = 0,023$) and received more frequent a living-related organ (37,9 vs. 16,7%, $p = 0,018$). The immunosuppressive regimen (Tacrolimus vs. Cyclosporine A) had no significance but showed a trend towards more PTDM cases in patients treated with Tacrolimus (23,8 vs. 14,5% PTDM vs. No-PTDM-group, $p = 0,367$).

Within the prospective setting 21 patients have been screened prior to NTX. No patient had diabetes mellitus prior to transplantation. Twelve of the screened patients have already been successfully transplanted at GTC. Three months post NTX 5 of 9 (55,6%) patients showed to have diabetes mellitus, which in 2 of 7 (28,6%) cases was also persistent at 6 month post NTX. Patients with pathologic glucose metabolism were administered to a stepwise treatment approach.

The groups No-PTDM and PTDM did not show differences in age, BMI, and FPG prior to NTX. However the PTDM-group showed to have impaired glucose tolerance (IGT) in the 2h oGTT at screening prior to transplantation (159,3 vs. 131,5mg/dL). Three month after successful kidney-transplantation the IGT aggravated to be a manifest PTDM (226,0 vs. 124,0mg/dL). Considering only the FPG at these screenings would not have detected a single case of PTDM.

The analysis of the transplantations from 2000 till 2006 showed a comparable prevalence of PTDM (approximately 20%) at GTC with current literature. The risk factors at GTC show that regulative and protective measures can be taken to prevent PTDM.

The pilot-study among living donation kidney transplant recipients confirms the possibility to conduct an interdisciplinary setting evaluation on PTDM. Systematic screening of kidney transplant recipients reveals a higher incidence of PTDM than reported and expected. By systematically screening patients with an oGTT, impaired glucose metabolism can be detected early allowing the examiner to take therapeutic interventions, by which mortality and loss of graft function can be minimized.

In addition to current guidelines, the use of an oGTT in prospective screening of glucose metabolism should be attributed more importance. The standard use of an oGTT is

recommended. Analysis of more cases will allow evaluation of different therapeutic strategies.

6 Literaturverzeichnis

1. Armstrong KA, Prins JB, Beller EM, Campbell SB, Hawley CM, Johnson DW, Isbel NM: Should an Oral Glucose Tolerance Test Be Performed Routinely in All Renal Transplant Recipients?. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* (2006), 1: 100-108.
2. American Diabetes Association: Physical Activity/Exercise and Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* (2003), 26(S1): S73-S77.
3. American Diabetes Association: Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* (2004), 27(S1): S11-S14.
4. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* (2006), 29(1): S43-S48.
5. (ASN) The American Society of Nephrology : 10 Important Facts about Diabetes Mellitus., Online im Internet: www.asn-online.org/facts_and_statistics/factsstatisticsONE.aspx, zuletzt besucht 23.08.2007.
6. Bayés B, Granada ML, Pastor MC, Lauzurica R, Salinas I, Sanmarti A, Espinal A, Serra A, Navarro M, Bonal J, Romero R: Obesity, Adiponectin and Inflammation as Predictors of New-Onset Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* (2007), 7: 416-422.
7. Boudreaux JP, McHugh L, Canafax DM, Ascher N, Sutherland DE, Payne W, Simmons RL, Najarian JS, Fryd DS: The impact of cyclosporine and combination immunosuppression on the incidence of posttransplant diabetes in renal allograft recipients. *Transplantation* (1987), 44(3): 376-381.
8. Brendel, MD: Bedeutung von pankreatischer Inselmasse und -funktion für Glukosehomöostase. Workshop Post-Transplantations- Diabetes mellitus (PTDM), 17.06.2008, Giessen, (2008).
9. Bretzel, RG: Post-Transplantations-Diabetes Mellitus (PTDM) – ein unterschätztes Risiko. Workshop Post-Transplantations- Diabetes mellitus (PTDM), 17.06.2008, Giessen, (2008).

10. Christiansen E, Andersen HB, Rasmussen K, Christensen NJ, Olgaard K, Kirkegaard P, Tronier B, Volund A, Damsbo P, Burcharth F: Pancreatic beta-cell function and glucose metabolism in human segmental pancreas and kidney transplantation. *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism* (1993), 264(3): E441-E449.
11. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Kwame O, Mitchell H, Ferguson RM: Patient Survival after Renal Transplantation: IV. Impact of Post-Transplant Diabetes. *Kidney International* (2002), 62: 1440-1446.
12. Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD: New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney International* (2005), 67: 2415-2421.
13. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J, Dotta F, Haller H, Hernandez D, Kasiske BL, Kiberd B, Krentz A, Legendre C, Marchetti P, Markell M, Woude Fjvd, Wheeler DC: New-onset Diabetes after Transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* (2003), 75(10): SS3-SS24.
14. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (Hrsg.): *Organspende und Transplantation in Deutschland 2007*: Blome S, Körner N, Venhaus S, Frankfurt am Main (2007).
15. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *New England Journal of Medicine* (2002), 346(6): 393-403.
16. Ducloux D, Kazory A, Simula-Faivre D, Chapolin J-M: One-Year Post-Transplant Weight Gain is a Risk Factor for Graft Loss. *American Journal of Transplantation* (2005), 5(12): 2922-2928.
17. Eurotransplant Foundation: *Annual Report 2006/ Eurotransplant International Foundation*. R. A. Oosterlee A, van Zwet Wim. Leiden, NL, Eurotransplant Foundation (2007).
18. Friedman EA, Shyh T-P, Beyer MM, Manis T, Butt KM: Posttransplant diabetes in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol* (1985), 5(3): 196-202.
19. Gaston RS, Chandrakantan A: Diabetes Mellitus After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* (2005), 3: 512-513.

20. Hagen M, Hjelvesæth J, Jenssen T, Mørkrid L, Hartmann A: A 6-year Prospective Study on New Onset Diabetes Mellitus, Insulin Release and Insulin Sensitivity in Renal Transplant Recipients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* (2003), 18(10): 2154-2159.
21. Hamer RA, Chow CL, Ong ACM, McKane WS: Polycystic Kidney Disease Is a Risk Factor for New-Onset Diabetes After Transplantation. *Transplantation* (2007), 83(1): 36-40.
22. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J: Effect of Weight Loss With Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. *Diabetes Care* (2006), 29(9): 2102-2107.
23. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P: New Onset Diabetes Mellitus in Patients Receiving Calcineurin Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Transplantation* (2004), 4: 583-595.
24. Hjelvesæth J, Hartman A, Kofstad J, Egeland T, Stenstrøm J, Fauchald P: Tapering of prednisolone and cyclosporin the first year after transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* (2001), 16: 829-835.
25. Hjelvesæth J, Jenssen T, Hartmann A: Diagnosing PTDM. *Transplantation* (2002), 74(4): 579.
26. Hjelvesæth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jensen T: The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney International* (2006), 69: 588-595.
27. Hoitsma A, Hilbrands LB: Relative Risk of New-Onset Diabetes during the First Year after Renal Transplantation in Patients Receiving Tacrolimus or Cyclosporine Immunosuppression. *Clinical Transplantation* (2006), 29(1): S43-S48.
28. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J: Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients. A randomized study. *Journal of the American Society of Nephrology* (1997), 8: 294-301.

29. Hur KY, Kim MS, Kim YS, Kang ES, Nam JH, Kim SH, Nam CM, Ahn CW, Cha BS, Kim Si, Lee HC: Risk Factors Associated With the Onset and Progression of Posttransplantation Diabetes in Renal Allograft Recipients. *Diabetes Care* (2007), 30(3): 609-615.
30. Jawad F, Sheikh R, Mubarak B, Naqvi A, Rizvi A: Identifying an Index to Predict Posttransplantation Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings* (2002), 34: 2408-2409.
31. Jindal RM, Hjelmæsæth J: Impact and Management of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Transplantation* (2000), 70(11): SS58-SS63.
32. Joss N, Staatz CE, Thomson AH, Jardine AG: Predictors of new onset diabetes after renal transplantation. *Clinical Transplantation* (2007), 21: 136-143.
33. Kahn J, Rehak P, Schweiger M, Walser A, Wascher T, Tscheliessnigg KH, Müller H: The Impact of Overweight on the Development of Diabetes after Heart Transplantation. *Clinical Transplantation* (2006), 20(1): 62-66.
34. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes mellitus after transplantation in the United States. *American Transplant Congress* (2002). Washington, USA: Abstract 348.
35. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ: Diabetes Mellitus after Kidney Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* (2003), 3: 178-185.
36. Kerner W, Brückel J, Böhm BO: Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus –Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Online im Internet: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf, zuletzt besucht 06.05.2008.
37. Kiberd M, Panek R, Kiberd BA: New onset diabetes mellitus post-kidney transplantation.“ *Clinical Transplantation* (2006), 20: 634-639.
38. Lehmann R: Häufiges wird nach Transplantation noch häufiger: Diabetes mellitus. 2. Symposium für Transplantierte, 22.1.2005, Bern (CH), (2005).

39. Macén R, Morales JM, del Castillo D, Campistol JM, Serón D, Valdés F, Anaya F, Andrés A, Arias M, Bustamante J, Capdevilla L, Escuin F, Gil-Vernet S, Gonzales-Molina M, Lampreave I, Oppenheimer F, Pallardó L: Posttransplant Diabetes Mellitus in Renal Allograft Recipients: A Prospective Multicenter Study at 2 Years. *Transplantation Proceedings* (2006), 38: 3530-3532.
40. Marchetti P: Strategies for Risk Reduction and Management of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings* (2001), 33(S5A): 27S-31S.
41. Markell M: New-Onset Diabetes Mellitus in Transplant Patients: Pathogenesis, Complications, and Management. *American Journal of Kidney Diseases* (2004), 43(6): 953-965.
42. Matthaei S, Häring HU: Behandlung des Diabetes mellitus Typ2 (DDG-Praxis-Leitlinie). *Diabetologie* (2007), 2 (Supplement 2): S173-S177.
43. Meiners I: Insulinresistenz – ein Risikofaktor mit Folgen. Online im Internet: www.uni-leipzig.de/~pharm/phfn/MsyndromMeiners.pdf, zuletzt besucht am 15.02.2008.
44. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Mursky V, Markell M, Distant D, Hong J, Sommer B, Friendman EA: Diabetes Mellitus after renal transplantation. *Transplantation* (1998), 65(3): 380-384.
45. Miller J, Mendez R, Pirsch JD, Jensik SC: Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK506/MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* (2000), 69: 875-880.
46. Montori VM, Velosa JA, Basu A, Gabriel SE, Erwin PJ, Kudva YC: Posttransplantation Diabetes. *Diabetes Care* (2002), 25(3): 583-592.
47. Moore R, Ravidndran V, Baboolai K: The burden of new-onset diabetes mellitus after transplantation. *Clinical Transplantation* (2006), 20(6): 755-761.
48. Morris P: Medical History: Transplantation – A Medical Miracle of the 20th Century. *The New England Journal of Medicine* (2004), 351(26): 2678-2680.

49. Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, Ahn CW, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: β -Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation Diabetes Mellitus. *Transplantation* (2001), 71 (10): 1417-1423.
50. Reisaether AV, Hartmann A: Risk Factors and Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings* (2001), 33(S5A): 8S-15S.
51. Revanur VK, Jardine AG, Kingsmore DB, Jaques BC, Hamilton DH, Jindal RM: Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. *Clinical Transplantation* (2001), 15: 89-94.
52. Robert Koch-Institut (Hrsg): Organtransplantation und Organspende. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Molzahn M, Tuffs A, Vollmann J., Berlin (2003), Heft 17.
53. Robert Koch-Institut (Hrsg): Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert Koch-Institut, Berlin (2006).
54. Romagnoli J, Citterio F, Nanni G, Favi E, Tondolo V, Spagnoletti G, Paola Salerno M, Castagneto M: Incidence of Posttransplant Diabetes Mellitus in Kidney Transplant Recipients Immunosuppressed with Sirolimus in Combination with Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* (2006), 38: 1034-1036.
55. Schiel R, Heinrich S, Steiner T, Ott U, Stein G: Post-transplant diabetes mellitus: risk factors, frequency of transplant rejections, and long-term prognosis. *Clinical and Experimental Nephrology* (2005), 9(2): 164-169.
56. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, Holmes JH, Rowlands DT Jr, Waddell WR: Factors in successful renal transplantation. *Surgery* (1964), 56: 296-318.
57. Sumrani NB, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM, Hong JH: Diabetes Mellitus after Renal Transplantation in the Cyclosporine Era: An Analysis of Risk Factors. *Transplantation* (1991), 51: 343-347.
58. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR: Glycaemic control and graft loss following renal transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* (2001), 16(10): 1978-1982.

59. Torres-Romero LF, Santiago-Delpín EA, de Echegaray S, Solis DR, Rodriguez-Trinidad AT, Gonzales-Caraballo ZA, Morales-Otero LA: HLA is Not Predictive of Posttransplant Diabetes Mellitus. *Transplantation Proceedings* (2006), 38(3): 914-915.
60. van Hooff JP, Christiaans MHL, van Duijnhoven EM: Evaluating mechanisms of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* (2004), 19(S6): VI8-VI12.
61. Viberti G: Diabetes Mellitus: A Major Challenge in Transplantation. *Transplantation Proceedings* (2001), 33(S5A): 3S-7S.
62. Vincenti F, Jensik S, Filo RS, Miller J, Pirsch J: A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation* (2002), 73(5): 775-782.
63. Vincenti F, Friman S, Scheuermann E, Rostaing L, Jenssen T, Campistol JM, Uchida K, Pescovitz MD, Marchetti P, Tuncer M, Citterio F, Wiecek A, Chadban S, El-Shahawy M, Budde K, Goto N: Results of an International, Randomized Trial Comparing Glucose Metabolism Disorders and Outcome with Cyclosporine Versus Tacrolimus *American Journal of Transplantation* (2007),7: 1-9.
64. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR: Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* (2004), 27(6): 1487-1495.
65. Weimer R: Immunsuppression und PTDM am Beispiel der Nierentransplantation. Workshop Posttransplantations-Diabetes mellitus (PTDM), 17.6.2008, Giessen, (2008).
66. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P, Markell M, Naicker S, O'Connell P, Schnitzler M, Standl E, Torregosa J-V, Uchida K, Valantine H, Villamil F, Vincenti F, Wissing M: Guidelines for the treatment and the management of new-onset diabetes after transplantation. *Clinical Transplantation* (2005), 19: 291-298.
67. Woodward RS, Schnitzler MA, Baty J, Lowell JA, Lopez-Rocafort L, Haider S, Woodworth TG, Brennan DC: Incidence and Cost of New Onset Diabetes Mellitus Among U.S. Wait-Listed and Transplant Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation* (2003), 3: 590-598.

Appendices

7.1 Appendix 1 – Untersuchungsbogen

 Justus Liebig-Universität Gießen	 Philipps-Universität Marburg
UNIVERSITÄTSKLINIKUM Giessen und Marburg GmbH	
Zentrum für Innere Medizin Medizinische Klinik und Poliklinik III Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard G. Bretzel	
Post-Transplantationspatienten - PTDM- Untersuchung	
Untersuchungszeitpunkt <input type="checkbox"/> 3Mo <input type="checkbox"/> 6Mo <input type="checkbox"/> 12Mo	
Posttransplantationsdiabetes. Untersuchung von Transplantationspatienten post Transplantation Nach Organ-Transplantation, wie z.B. einer Nierentransplantation, kann es im Verlauf zur Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage (wie hohe Blutzuckerwerte) kommen. Diese diabetischen Stoffwechsellagen können u. U. die Funktion des Transplantats negativ beeinflussen. Die wissenschaftliche Literatur berichtet von einer Inzidenz solcher diabetischer Stoffwechsellagen im Bereich von 3–20%. In dieser Untersuchung soll die Inzidenz von diabetischen Stoffwechsellagen nach erfolgter Transplantation retrospektiv aus den Patientenakten untersucht werden. Dafür werden die Akten systematisch nach definierten Parametern durchsucht. Die erhobenen Daten post TX in diesem Bogen sind zum letzten Untersuchungszeitpunkt aufzunehmen.	
Untersucher _____	Datum _____
PTDM-Post RAS	
Auswertunbbogen v1.6 - 13.12.2007_1018	
1	

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM	
Patienteninformation:	
ID: _____	_____
Geburtsdatum: _____	_____
Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich	Bauchumfang: _____ cm
Größe: _____ cm	_____ kg
Gewicht (prä): _____ kg	_____ kg
Gewicht (post): _____ kg	_____ kg
Rasse: <input type="checkbox"/> Weiss (Caucasian) <input type="checkbox"/> Dunkelhäutig	<input type="checkbox"/> Asiatisch <input type="checkbox"/> Sonstige
Raucher: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	Packungsjahre: _____
<input type="checkbox"/> Aktueller Raucher <input type="checkbox"/> Ehemaliger	
RR (prä): _____ / _____ mm/Hg	
RR(post): _____ / _____ mm/Hg	
Bewegung: _____ min/Woche	
Ausbildung: <input type="checkbox"/> kein Schulabschluss <input type="checkbox"/> Haupt-/Realschulabschluss	<input type="checkbox"/> Hochschulabschluss
<input type="checkbox"/> Abitur	
Datum der Transplantation: _____	_____
Datum letzte Untersuchung: _____	_____
Untersucher _____	Datum _____
PTDM-Post RAS	
Auswertunbbogen v1.6 - 13.12.2007_1018	
2	

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM

Anamnese:

Diabetes Mellitus: ja nein IGT IFG
 Harnsäure-Erhöhung: ja nein
 Metabolisches Syndrom: ja nein
 Hypertonie: ja nein

Sonstige Erkrankungen:

Nierengrund-
Erkrankung:

Virus:

Hepatitis A: ja nein HBs-Ak: ja nein
 HCV: ja nein Coxsackie: ja nein
 CMV: ja nein Mumps: ja nein
 Adenovirus: ja nein

Untersucher _____

Datum _____

PTDM-Post RAS

5

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM - DA - R. Schindler

Immunsuppressive Therapie:

Immunsuppressivum	Dosis (Initial/ Wechsel bzw. 1Jahr)		Einheit
	ja	nein	
Tacrolimus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
CyclosporinA:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
Glukokortikoid:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
Azathioprin:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
Sirolimus:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
ATG:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
MMF:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL
Sonstige:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mg/dL

Immunsuppressionspiegel:

Tag: 0 7 30 90 180 360
 Spiegel 1: _____
 Spiegel 2: _____

Untersucher _____

Datum _____

ATG = Antilymphozytenserum.

PTDM-Post RAS

6

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM

	Glucose (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	KreaClearance (ml/min)
Tag -30	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Tag 0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Tag 7	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Tag 30	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Tag 90	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Tag 180	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>
Tag 360	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/>

Untersucher _____

Datum _____

PTDM-Post RAS

Anwerturbabogen v1.6 - 13.12.2007_1018

7

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM

Datum:

Labor:

HbA1c	<input type="text"/>	%								
Fettsäuren	<input type="text"/>	mmol/L								
Cholesterin	<input type="text"/>	mg/dL								
Triglyceride	<input type="text"/>	mg/dL								
HDL-Chol.	<input type="text"/>	mg/dL								
LDL-Chol.	<input type="text"/>	mg/dL								
Lipoprotein a	<input type="text"/>	mg/dL								
Homocystein	<input type="text"/>	umol								
TPZ (Quick)	<input type="text"/>	%								
PTT	<input type="text"/>	sec								
Fibrinogen	<input type="text"/>	g/L								
Glucagon	<input type="text"/>	pg/mL								
Freies T3	<input type="text"/>	pg/mL								
Freies T4	<input type="text"/>	ng/dL								
TSH basal	<input type="text"/>	mU/L								
Adiponektin:	<input type="text"/>	ug/mL								
Proinsulin:	<input type="text"/>	pmol/L								

Untersucher _____

Datum _____

PTDM-Post RAS

Anwerturbabogen v1.6 - 13.12.2007_1018

8

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM

oGTT post TX durchgeführt? Ja Nein

BZ- Werte:

0 Minuten: , mg/dL
 60 Minuten: , mg/dL
 120 Minuten: , mg/dL

Insulin- Werte:

, µU/mL
 , µU/mL
 , µU/mL

C-Peptid- Werte:

0 Minuten: , ng/dL
 60 Minuten: , ng/dL
 120 Minuten: , ng/dL

Untersucher _____

Datum _____

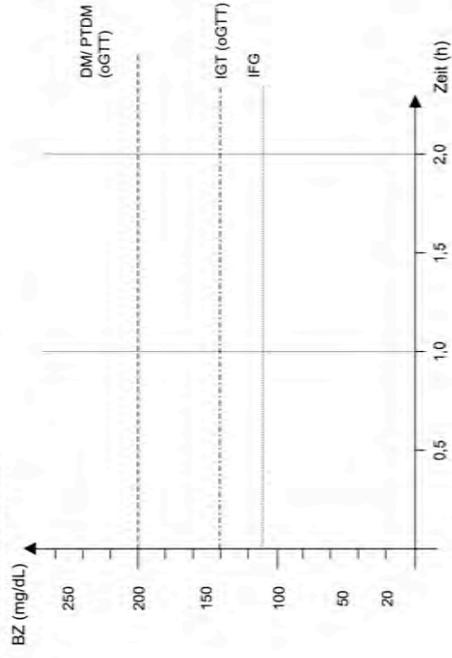
**NPG < 110 mg/dL oder 2h oGTT < 140 mg/dL, 110 mg/dL < IFG < 125 mg/dL, 140 mg/dL ≤ IGT < 200 mg/dL;
 Hämaturie(Norm: m-<8mg/dL, f-<6mg/dL)**

PTDM-Post RAS

9

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM

OGTT Verlaufskurve:



Untersucher _____

Datum _____

PTDM-Post RAS

10

Erfassungsbogen für TX-Patienten: PTDM

Bioimpedanzmessung (BIA):

Trägt der Patient einen Herzschrittmacher (Pacer)? Ja Nein
Falls ja, **Kontraindikation** Pacer für Bioimpedanzmessung!

Name	
Vorname	ETIKETT
Geb. Dat.	

Bauchumfang:

						cm
R:						Ω
R _H :						Ω
R _F :						Ω
X _C :						
S:						

Untersucher _____ Datum _____

PTDM-Post RAS

Anwenderbroschüre v1.0 - 13.12.2007_1018

7.2 Appedix 2 – Patientenaufklärung und -einwilligung

Transplantation und Diabetes Mellitus

Aufklärungsbogen und Einwilligungserklärung

Vollständige Bezeichnung der klinischen Studie/Prüfung:

Diabetes mellitus bei Organtransplantation – Untersuchung zu Prävalenz und Ausprägung von Störungen

der Glukosehomöostase vor und nach Organtransplantation.

Verantwortlicher Träger und Leiter der klinischen Studie/Prüfung:

Prof. Dr. R. G. Bretzel, OA Dr. M. Eckhard

Patient/in (Name, Vorname):

....., geb. am Teiln.-Nr.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihr behandelnder Arzt schlägt vor, Sie in die oben genannte klinische Studie/Prüfung einzubeziehen.

Eine solche Teilnahme ist freiwillig, Sie werden in diese Studie/Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie Ihre Einwilligung erklären. Um Sie über das Vorhaben und über die etwaigen Vorteile und Risiken Ihrer Teilnahme zu informieren, wird der verantwortliche Arzt ein ausführliches Gespräch mit Ihnen führen. Vor diesem Gespräch möchten wir Sie bitten, die nachfolgenden Ausführungen zu lesen. Sie können sich dadurch bereits einen eingehenden Überblick verschaffen.

Die klinische Studie/Prüfung

Worum geht es?

Nach Organ-Transplantation, wie z.B. einer Nierentransplantation, kann es im Verlauf zur Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage (wie hohe Blutzuckerwerte) kommen. Diese diabetischen Stoffwechselentgleisungen können u. U. die Funktion des Transplantats negativ beeinflussen.

Die wissenschaftliche Literatur berichtet von einer Inzidenz solcher diabetischer Stoffwechsellentgleisungen im Bereich von 3 – 20%.

Im Rahmen der Studie/klinischen Prüfung ist geplant, bei Ihnen mittels einem Stoffwechsellenttest (oraler Glukose-Toleranztest [OGTT]) zu prüfen, ob eine Glukose-Toleranzstörung, eine Insulinresistenz oder sogar ein manifester Diabetes mellitus vorliegt. Im Testverlauf werden Ihnen sequentiell insgesamt ca.

70 – 100 ml Blut für laborchemische Untersuchungen abgenommen. Unter Anderem werden dabei Parameter des Blutzucker-, Fett- und Schilddrüsenstoffwechsellent gemessen.

Wie ist der Ablauf?

Sie finden sich um 8 Uhr in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III (Rodthohl 6, 35392 Giessen) ein und werden an der Anmeldung in Empfang genommen. Nach erfolgter Anmeldung und Vorbereitung der Blutabnahme, etwa gegen 8:30 Uhr, wird Ihnen nüchtern Blut abgenommen (Blutzucker 0'). Nach dieser Abnahme bekommen Sie eine Glucoselösung, welche aus etwa 75g Glucose in ca. 300 ml Flüssigkeit besteht. Daraufhin folgt eine endokrinologische Funktionseinheit und eine Bioimpedanzmessung. Gegen 9:30 Uhr erfolgt eine Blutabnahme zur Bestimmung des Blutzucker 60'. Eine Stunde später (10:30 Uhr) wird Ihnen erneut Blut abgenommen (Blutzucker 120'). Aus dieser Blutabnahme wird dann bestimmt, ob die Blutzuckerwerte wieder auf Normalwerte abgefallen sind. Danach besteht für Sie die Möglichkeit, sich nochmals mit den Ärzten zu besprechen.

Wichtig ist, dass Sie sich zwischen den Blutabnahmen nicht körperlich betätigen und kein Nikotin konsumieren, da dadurch die Untersuchungsergebnisse verfälscht werden könnten. Eventuell erhalten Sie Fragebögen zu Ihrer Krankheitsgeschichte, die Sie bitte während der Wartezeit ausfüllen. Wir empfehlen Ihnen, sich Lesematerial mitzubringen. Im Vorfeld bitten wir Sie, sich drei Tage vor der Untersuchung kohlenhydratreich zu ernähren.

Welche Vorteile sind zu erwarten?

Mit Hilfe des oralen Glukose-Toleranztests, kann festgestellt werden, ob bei Ihnen eine Störung des Glucosestoffwechsellent vorliegt. Das ist für Sie persönlich in sofern von Bedeutung, da sich nicht erkannte Blutzuckerentgleisungen potenziell schädigend auf Ihre Organsysteme und auch das neue Transplantatorgan auswirken können.

Sollte bei Ihnen eine solche Stoffwechsellentveränderung festgestellt werden, stehen entsprechende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, um Folgeschäden zu verhindern.

Welche Risiken und Belastungen sind zu befürchten?

Im Grunde ist bei den hier vorgesehenen Untersuchungen nicht mit einem außergewöhnlichen Risiko zu rechnen.

Für die erforderliche Blutabnahme wird Ihnen eine Venenverweilkanüle im Bereich des Unterarms gelegt, die nach Beendigung der Untersuchung entfernt wird. Wie auch bei anderen Blutabnahmen kann es zu Blutergüssen an der Einstichstelle kommen; in seltenen Fällen auch zu einer entzündlichen Reaktion.

Im Fall einer vorliegenden Störung des Blutzuckerstoffwechsels kann das Trinken der Glucoselösung Ihren Blutzucker über den Normalbereich hinaus erhöhen. Dies könnte zu Symptomen wie Durstgefühl, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen oder Sehstörungen verbunden sein. Sollte dies der Fall sein, sind diese Symptome nur von kurzer Dauer. Andauernde Schäden sind bei dieser Untersuchung nicht zu erwarten.

Woran ist noch zu denken?

Ihre persönlichen Daten werden geschützt.

Die Durchführung der Studie/klinischen Prüfung erfordert es, dass von Ihnen personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über Ihre Gesundheit, erhoben, aufgezeichnet und verarbeitet werden. Die erhobenen Daten werden für die **wissenschaftliche Auswertung** der Studie/klinischen Prüfung verwendet, für die **Überwachung** der Studie/Prüfung durch die zuständigen Überwachungsbehörden sowie für die **Archivierung** der Studien-/Prüfungsergebnisse. Die Verwendung der Daten kann darüber hinaus auch für einen **Antrag auf Zulassung eines Arzneimittels** bei der zuständigen Arzneimittelzulassungsbehörde erforderlich sein oder für eine **Veröffentlichung** der Studien-/Prüfungsergebnisse (beispielsweise in medizinischen Fachzeitschriften).

Die Erhebung, Verarbeitung, Weitergabe und Speicherung der Daten unterliegt strengen **spezialgesetzlichen Bestimmungen**, die restriktiv eingehalten werden.

Dementsprechend erfolgt eine Weitergabe und Einsichtnahme Ihrer personenbezogenen Daten nur durch die zuständigen Überwachungsbehörden und durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter der Einrichtung, die die Durchführung der Studie/klinischen Prüfung finanziell fördert. Im übrigen unterliegen Ihre Daten den allgemeinen Bestimmungen des **hessischen Datenschutzgesetzes**. Insbesondere eine Veröffentlichung der Daten in wissenschaftlichen Publikationen erfolgt nur, wenn zuvor jeder Bezug zu Ihrer Person unkenntlich gemacht worden ist, entweder durch **Anonymisierung** oder durch Verwendung eines anderen Namens, also eines **Pseudonyms**.

Ansprechpartner für die Verwaltung Ihrer Daten ist: Herr Ronald Schindler, Justus Liebig Universität Giessen, Med. Klinik und Poliklinik III, Abt. WIMDI, Rodthohl 6, 35392 Giessen, Telefon 0641-9942843, Fax 0641-9942849, E-Mail: Ronald.Schindler@innere.med.uni-giessen.de.

Sie können Ihre Teilnahme jederzeit beenden.

Wenn Sie aus der Studie/klinischen Prüfung ausscheiden möchten, können Sie Ihre Einwilligung jederzeit und **ohne Angabe von Gründen** widerrufen. Durch den Widerruf entstehen Ihnen **keinerlei Nachteile**.

Zum Zeitpunkt Ihres Widerrufs bereits erhobene **personenbezogene Daten** werden von Ihrem Widerruf jedoch nur dann erfasst, wenn deren weitere Verwendung nicht erforderlich ist. Häufig ist eine solche **weitere Verwendung** der bereits erhobenen Daten jedoch erforderlich, um die **wissenschaftliche Auswertung** der Studie/klinischen Prüfung nicht zu gefährden oder um im Fall einer **Arzneimittelzulassung** der zuständigen Behörde vollständige Zulassungsunterlagen vorlegen zu können. Sollten bei Ihrem Ausscheiden aus der Studie/klinischen Prüfung bereits einzelne Maßnahmen bei Ihnen durchgeführt worden sein, läge eine Löschung der bereits erhobenen Daten auch gar nicht **in Ihrem eigenen Interesse**.

Denn sollten im Nachhinein Risiken oder Nebenwirkungen dieser Maßnahmen bekannt werden, können wir Sie nur dann über eine medizinische Nachsorge informieren, wenn uns zu diesem Zeitpunkt Ihre Daten noch vorliegen.

Wir werden daher im Fall eines Widerrufs **unverzüglich prüfen**, ob Ihre Daten aus den genannten Gründen weiter benötigt werden. Sollte dies nicht der Fall sein, werden Ihre Daten je nach den technischen Gegebenheiten umgehend gesperrt, gelöscht oder vernichtet. Anderenfalls werden Ihre Daten erst mit Wegfall der genannten längerfristigen Verwendungszwecke gelöscht, unabhängig hiervon jedoch spätestens mit Ablauf der vorgeschriebenen Aufbewahrungsfrist.

Einwilligungserklärung

Ich habe mir anhand des ausgehändigten Aufklärungsbogens einen Überblick über die klinische Studie/Prüfung verschafft.

Anschließend hat Dr. am um Uhr ein ausführliches Gespräch mit mir geführt. Gegenstand des Gesprächs war insbesondere

- der nähere Inhalt und der praktische Ablauf der Studie/klinischen Prüfung, vor allem
- die Frage, inwieweit Vorteile, Risiken oder Belastungen zu erwarten sind, vor allem
- Fragen des Daten- und Versicherungsschutzes sowie der Hinweis auf mein jederzeitiges Widerrufsrecht.

Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen, und habe eine Kopie der vorliegenden Unterlagen erhalten. Anschließend wurde mir ausreichend Zeit gewährt, um in Ruhe über meine Teilnahme nachzudenken. Derzeit habe ich keine weiteren Fragen.

Mit der Teilnahme an der klinischen Studie/Prüfung bin ich einverstanden.

Meine Einwilligung umfasst auch die beschriebene Verwendung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere die Erhebung und Verarbeitung von Angaben über meine Gesundheit.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Patient/in)

Vielen Dank für Ihre Hilfe! Selbstverständlich werden wir Sie umgehend informieren, falls im Verlauf der Studie/klinischen Prüfung Informationen bekannt werden, die Ihre Bereitschaft zur weiteren Mitwirkung beeinflussen könnten.

.....

(Ort, Datum)

.....

(Unterschrift Leiter/Stellvertreter)

7.3 Appendix 3 – Normbereiche

Parameter	Einheit	Normbereich
Adiponektin	µg/mL	<10
Blutzucker/ Glukose	mg/dL	60-100
C-Peptid	ng/mL	0,9-4,0
Cholesterin	mg/dL	120-220
Cyclosporin A	ng/mL	100-300
Fettsäuren	mmol/L	0,1-0,3
Fibrinogen	g/L	1,8-4,0
Freies T3	pg/mL	2,2-4,5
Freies T4	ng/dL	0,8-1,8
Glukagon	pg/mL	40-130
HbA1c	%	3,3-6,1
HDL-Cholesterin	mg/dL	40-65 (M) bzw. 50-80 (F)
HOMA-IR		<2,5
Homocystein	µmol/L	<15 (<60J) bzw. <20 (>60J)
Insulin i.S.	µU/mL	3-25
Kreatinin i.S.	mg/dL	0,7-1,3
Kreatinin i.U.	g/24h	0,6-1,2 (M) bzw. 0,5-1,1 (F)
Kreatinin Clearance	mL/min	75-130
LDL-Cholesterin	mg/dL	65-150
Lipoprotein a	mg/dL	<30
Proinsulin	pmol/L	<11
PTT	sec	26-36
Tacrolimus	µg/mL	6-12
TPZ (Quick)	%	70-130
Triglyceride	mg/dL	50-180 (<50J) bzw. 55-245 (>50J)
TSH basal	mU/L	0,4-4,0

7.4 Appendix CD

8 Veröffentlichungen

8.1 Publikation

Eckhard M, Schindler RA, Renner FC, Schief W, Padberg W, Weimer R, Bretzel RG, Brendel MD: New onset diabetes mellitus after renal transplantation; Transplantation Proceedings (2009); 41 (6), 2544-2545.

Ewald N, Schindler RA, Weimer R, Eckhard M, Bretzel RG: Post-transplantation diabetes mellitus - the Giessen Center experience, guidelines and recommendations; Xenotransplantation (2009); 16: 303 (Abstr.).

8.2 Vorträge

Schindler RA, Renner FC, Hampel B: PTDM bei Lebendnierentransplantation – neue Daten am Transplantationszentrum Giessen.

Workshop Post-Transplantations-Diabetes mellitus (PTDM) der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Standort Giessen, Giessen, 17.06.2008.

8.3 Posterpräsentation

Schindler RA, Renner FC, Brendel MD, Weimer R, Bretzel RG, Eckhard M: Posttransplantations Diabetes mellitus am Transplantationszentrum Giessen.

Posterpräsentation anlässlich der 17. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Bochum, 20.-22.11.2008.

9 Danksagung

Herrn Prof. Dr. Reinhard G. Bretzel, Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Justus Liebig Universitätsklinikums Giessen, danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Herrn Dr. Michael Eckhard, Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Justus Liebig Universitätsklinikums Giessen, danke ich für die Betreuung der Arbeit, für die Einführung in den wissenschaftlichen Hintergrund, für die anregenden Gespräche und Diskussionen sowie die gute Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. Rolf Weimer, Direktor des Transplantationszentrums Giessen, und seinen Mitarbeitern danke ich für die gute Zusammenarbeit und den freundliche Unterstützung. Besonderer Dank geht dabei an OA Fabrice Renner, für die Unterstützung und die Beantwortung aller meiner Fragen.

Herrn Dr. Rolf-Hasso Bödeker, Leiter der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik am Institut für Medizinische Informatik, und seinen Mitarbeitern danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Analyse der erhobenen Daten.

Frau Ute Flechtner, Studienassistentin an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Justus Liebig Universitätsklinikums Giessen und Frau Jutta Sitte, Medizinische Technische Assistentin an der Medizinischen Klinik und Poliklinik III des Justus Liebig Universitätsklinikums Giessen danke ich für die Unterstützung in der Durchführung der Untersuchungen bzw. der Probenanalysen.

Herrn Andreas Schultz, Leiter der Abteilung WIMDI, Frau Barbara Schultz, Direktionsassistentin von Prof. Dr. Bretzel, Herrn Ansgar Brandhorst, Medizinischer Dokumentar, danke ich für die nette Zusammenarbeit in der Abteilung und die Unterstützung während meiner Arbeit.

Ein persönlicher Dank geht an meine Eltern, Franiju und Luzka, für die moralische und liebevolle Unterstützung nicht nur im Bezug auf die Arbeit. Das Gleiche gilt auch für Metzka und Pilczko. Sonja und Daniel möchte ich zudem für deren Lektorentätigkeit danken.

Zuletzt danke ich noch meinem Kollegen Mathias für die zahlreichen Kaffees in den Pausen.

édition scientifique

VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

ISBN 3-8359-5446-6

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de



9 7 8 3 8 3 5 1 0 9 5 4 4 6 5