

Aus der Klinik für Nephrologie  
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thema: Insulinsensitivität im Vergleich vor und nach  
kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von  
Dorothea Maria Pinkernell  
aus Lingen

Datum der Promotion: 09. September 2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>Abstract</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
<b>3.1</b>	<b>Diabetes mellitus: Krankheitsbild und Folgen</b>	<b>8</b>
<b>3.2</b>	<b>Transplantation</b>	<b>10</b>
3.2.1	Grundsätzliches, Vor- und Nachteile	10
3.2.2	Patientenauswahl	12
3.2.3	Operationstechnik	12
3.2.4	Immunsuppression	13
3.2.5	Immunsuppression und Insulinresistenz	15
3.2.6	Methoden zur Bestimmung einer Insulinresistenz/Insulinsensitivität	16
<b>3.3</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>18</b>
<b>4.1</b>	<b>Patienten</b>	<b>18</b>
<b>4.2</b>	<b>Immunsuppression</b>	<b>19</b>
4.2.1	Induktions- und Erhaltungstherapie	19
4.2.2	Immunsuppression zum Zeitpunkt des zweiten Clamp-Testes	19
<b>4.3</b>	<b>Experimenteller Aufbau</b>	<b>20</b>
4.3.1	Euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik	20
4.3.2	Untersuchungsablauf	20
<b>4.4</b>	<b>Berechnungen</b>	<b>22</b>
<b>4.5</b>	<b>Messmethoden</b>	<b>23</b>
4.5.1	Blutglucosebestimmung	23
4.5.2	Insulin- und C-Peptid-Bestimmung	25
<b>4.6</b>	<b>Deskriptive Statistik</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>Patientengruppen und Untersuchungszeitpunkt, Basisparameter und immunsuppressive Therapie</b>	<b>26</b>
<b>5.2</b>	<b>Patientendaten</b>	<b>28</b>
<b>5.3</b>	<b>Messwerte des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes: Kontrolle der Versuchsdurchführung</b>	<b>30</b>
5.3.1	Verlauf des BZ-Spiegels im Gesamtkollektiv, präTx/postTx	30
5.3.2	Insulinspiegel im Gesamtkollektiv, präTx/postTx	30
5.3.3	C-Peptid im Gesamtkollektiv, präTx/postTx	32
<b>5.4</b>	<b>Messwerte des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes: Glucoseinfusionsrate</b>	<b>33</b>

5.4.1	Verlauf der Glucoseinfusionsrate Gesamtkollektiv, präTx/postTx .....	33
5.4.2	Verlauf der Glucoseinfusionsrate präTx/postTx, Vergleich zwischen der Gruppe PRED und der Gruppe TM .....	36
<b>5.5</b>	<b>Messwerte des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes: Glucosemetabolisierung.....</b>	<b>38</b>
5.5.1	Glucosemetabolisierung im Gesamtkollektiv, präTx/postTx .....	38
5.5.2	Glucosemetabolisierung präTx/postTx: Vergleich zwischen Gruppe PRED und Gruppe TM .....	39
<b>6</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>41</b>
<b>6.1</b>	<b>Ursachen der Transplantatdysfunktion und euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik.....</b>	<b>41</b>
<b>6.2</b>	<b>Insulinresistenz im Allgemeinen .....</b>	<b>41</b>
<b>6.3</b>	<b>Posttransplantations-Diabetes nach NPTx .....</b>	<b>43</b>
6.3.1	Steroide .....	44
6.3.2	Calcineurininhibitoren .....	46
<b>6.4</b>	<b>Insulinresistenz/Insulinsensitivität im Vergleich vor und nach kombinierter NPTx.....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>52</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>54</b>
<b>9</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>73</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>74</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>76</b>

# 1 Abstrakt

Die simultane Nieren- und Pankreastransplantation (NPTx) kann (prä)terminal niereninsuffiziente Typ-1-Diabetiker von der Notwendigkeit der exogenen Insulinzufuhr und der Dialysepflichtigkeit befreien. Im Vergleich zu weiterhin von der Dialyse abhängigen Diabetikern wird bei Patienten nach erfolgreicher NPTx ein beträchtlicher Gewinn an Lebensqualität, eine Prävention vor weiteren sekundären diabetischen und urämischen Komplikationen sowie ein dramatisch verbessertes Langzeitüberleben beobachtet. Aufgrund dieser Tatsachen wird die NPTx mittlerweile als Therapie der Wahl bei (prä)urämischen Typ-1-Diabetikern angesehen.

Von besonderem Interesse bei der Betreuung von Patienten mit Zustand nach NPTx ist die Überwachung der Funktion des Pankreastransplantates. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit die Frage untersucht, ob sich die Insulinsensitivität bei Patienten vor und nach NPTx ändert. Dieser Fragestellung wurde bei zehn Patienten des Transplantationszentrums der Charité, Campus Virchow-Klinikum, anhand der Ergebnisse des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes nachgegangen.

Aufgrund der unterschiedlichen immunsuppressiven Medikation wurden diese zehn Patienten in zwei Gruppen unterteilt: Vier Patienten nahmen einen Calcineurininhibitor (Tacrolimus/Ciclosporin A), Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Prednisolon ein (Gruppe PRED), die übrigen sechs Patienten erhielten nur Tacrolimus und MMF (Gruppe TM).

In der Gruppe PRED wurde vor und nach NPTx kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die periphere Insulinsensitivität beobachtet. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Patienten nach NPTx fiel jedoch eine leichte Verschlechterung der Insulinsensitivität bei denjenigen Patienten auf, die 5 mg versus 2,5 mg Prednisolon erhielten. Bereits geringe Prednisolon-Gaben scheinen somit dosisabhängig die Insulinsensitivität negativ zu beeinflussen.

In der Gruppe TM wiesen fünf von sechs Patienten eine Verbesserung ihrer Insulinsensitivität nach NPTx im Vergleich zu der vor NPTx ermittelten Insulinsensitivität auf. Trotz der geringen Patientenzahl kann vermutet werden, dass Patienten unter steroidfreier und niedrig dosierter Tacrolimustherapie hinsichtlich ihrer peripheren Insulinsensitivität auch ein Jahr nach NPTx deutlich von diesem Therapieregime profitieren, und dass somit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines durch eine erhöhte Insulinresistenz verursachten Posttransplantations-Diabetes (postTx-Diabetes) reduziert wird.

Die euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Untersuchung gehörte in unserer Klinik zu den Standarduntersuchungen, die im Rahmen der Evaluation zur NPTx und als Verlaufskontrolle nach erfolgreicher NPTx zur Detektion von Störungen der Glucosehomöostase durchgeführt wurden. Da sich der zeitliche, personelle und finanzielle Aufwand jedoch als zu hoch und die klinische Relevanz als zu gering erwies, wurde diese Untersuchung aus der Routinediagnostik gestrichen, zumal es mittlerweile gelungen ist, einen klinisch praktikableren Algorithmus (bis hin zur Biopsie des Pankreastransplantates) zur Abklärung von Störungen der Glucosehomöostase nach NPTx zu entwickeln.

## 2 Abstract

The simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPK) liberates type 1 diabetics with (pre)terminal renal failure (end stage renal failure grade IV or V) from application of exogenous insulin and dialysis. Compared to type 1 diabetics who remain on dialysis successfully transplanted SPK patients show a considerable increase in life quality, a prevention of further secondary diabetical and uremic complications as well as a dramatically improved long-term survival. Based on these facts the SPK is considered to be the treatment of choice for (pre)terminal type 1 diabetics.

For the treatment of SPK patients, monitoring of the function of the pancreas transplant is of particular interest. For that reason this paper examines the question whether the insulin sensitivity of patients changes before and after SPK. This issue was pursued further based on the euglycemic-hyperinsulemic clamp test in the Transplant Center - Charité, Campus Virchow-Klinikum.

Because of different immunosuppressive regimens these ten patients were subdivided in two groups. Four patients received a calcineurin inhibitor (Tacrolimus/Cyclosporine A), mycophenolate mofetil (MMF) and prednisolone (Group PRED). The remaining six patients exclusively received Tacrolimus and MMF (Group TM).

In Group PRED no clear difference of insulin sensitivity could be detected pre and post SPK. On a closer look at individual patients, a slight deterioration of insulin sensitivity after SPK could be noticed with patients who received 5 mg prednisolone versus 2,5 mg. Already minor prednisolone-doses seem to affect insulin sensitivity in a negative way depending on dosage.

In Group TM five of the six patients showed an improvement of their insulin sensitivity after SPK. Despite the low number of patients it appeared that patients with steroid free and low-dosed Tacrolimus-therapy benefited notably from this therapeutic regimen regarding their peripheral insulin sensitivity. Thus the probability of a post transplantation diabetes caused by increased insulin resistance seems to be reduced in Group TM.

The euglycemic-hyperinsulemic clamp test was part of the clinic's standard procedure for the evaluation and postoperative monitoring of all successfully transplanted SPK patients in order to detect malfunctions of the glucose homeostasis. Considering the large input of time, human and financial resources and the limited clinical relevance, the test was taken out of the routine evaluation and follow up procedure, particularly as it has been possible to develop a

more practicable algorithm (up to biopsy of the pancreas transplant) for clarification of malfunctions of glucose homeostasis after SPK).

## 3 Einleitung

### 3.1 Diabetes mellitus: Krankheitsbild und Folgen

Diabetes mellitus ist eine Erkrankung, deren Erscheinungen und Symptome durch einen Mangel an Insulin oder Insulinwirkung bedingt sind und die mikro- und makrovaskuläre Folgeschäden verursacht. Obwohl nicht nur der Kohlenhydratstoffwechsel, sondern auch der Fett- und der Eiweißstoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen werden, wird sie aufgrund der chronischen Hyperglykämie definiert.

Nach den WHO-Kriterien von 1999 werden Typ-1-Diabetes mellitus, Typ-2-Diabetes mellitus, andere spezifische Diabetestypen (z. B. MODY) und Gestationsdiabetes unterschieden.

Typ-1-Diabetes mellitus ist durch einen bereits initial bestehenden absoluten Insulinmangel charakterisiert. Man differenziert zwischen einer zellulär vermittelten autoimmunen Destruktion der Insulin produzierenden Betazellen der Langerhans-Inseln des Pankreas und einer idiopathischen Genese.

Typ-2-Diabetes wird durch eine IR der peripheren Insulinzielgewebe und im Allgemeinen durch einen relativen Insulinmangel bei Erkrankungsbeginn definiert.

Die übrigen spezifischen Diabetestypen weisen entweder genetische Defekte der Betazellfunktion, genetische Defekte der Insulinwirkung, andere genetische Syndrome, Erkrankungen des exokrinen Pankreas, Endokrinopathien, Induktion durch Medikamente oder Chemikalien oder besondere Formen immunmedierten Diabetes auf (Alberti 1998, Kerner 2004, [www.who.int](http://www.who.int)).

Diabetes mellitus kann sich grundsätzlich in jedem Lebensalter manifestieren. Im Kindes- und Jugendalter tritt fast ausschließlich Typ-1-Diabetes auf, während vom 40. Lebensjahr an Typ-2-Diabetes dominiert. Patienten mit Typ-1-Diabetes sind im Gegensatz zu Typ-2-Diabetikern in der Regel normgewichtig und weisen keine weiteren Erkrankungen auf. Bei Patienten vom 30. Lebensjahr an ist die Differenzialdiagnose zwischen spätmanifestem Typ-1-Diabetes und Typ-2-Diabetes klinisch häufig schwierig. Besonders eine positive Familienanamnese in Bezug auf Altersdiabetes und weitere Erkrankungen wie Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie oder Adipositas allein oder in Kombination (metabolisches Syndrom) sind bei älteren Patienten häufig mit Typ-2-Diabetes mellitus verbunden.



Zur Differenzialdiagnose sind darüber hinaus metabolische und immunologische Untersuchungen geeignet. Bei Typ-1-Diabetes ist aufgrund eines absoluten Insulinmangels eine fehlende oder nur noch gering stimulierbare Insulin- oder C-Peptidsekretion nachweisbar, während die Hyperinsulinämie ein Merkmal von Typ-2-Diabetes in seiner frühen Phase ist. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es bei Typ-2-Diabetes zu einer sich verstärkenden Insulinsekretionsstörung. Das Vorliegen eines positiven ICA-Befundes (ICA-positiv) belegt bei diabetischer Stoffwechsellaage Typ-1-Diabetes. Ein negativer ICA-Befund ist ohne Aussagekraft; 10–40 % der Patienten mit Typ-1-Diabetes sind bei Manifestation ICA-negativ. Bei Typ-2-Diabetes sind in der Regel keine ICA nachweisbar. Das Auftreten von Typ-1-Diabetes mellitus ist mit Merkmalen des sechsten Chromosoms assoziiert, die für die immunologischen Reaktionen verantwortlich sind. Menschen mit den HLA DR3 (meist gekoppelt mit B8) und/oder DR4 (meist gekoppelt mit B15) haben eine höhere, Menschen mit DR2 (meist gekoppelt mit B7) eine geringere Wahrscheinlichkeit, Typ-1-Diabetes mellitus zu entwickeln (z. B. Häring 2011).

Die Prävalenz von Diabetes mellitus weist geografische Unterschiede von < 2 % bis > 50 % der Bevölkerung auf. Wesentlich dafür sind ethnische Unterschiede und die sozioökonomischen Verhältnisse. In Europa besteht ein Nord-Süd-Gefälle, indem in den nördlichen Ländern die Prävalenz und Inzidenz größer sind als in den mediterranen Ländern. Die Gesamtprävalenz ist in den europäischen Ländern im Verlauf kontinuierlich gestiegen, wobei das Geschlechterverhältnis weitgehend konstant geblieben ist (Männer : Frauen = 1 : 1,85) (Hauner 1998). In Deutschland sind ca. 5 % aller Diabetiker Typ-1- und ca. 90 % Typ-2-Diabetes zuzuordnen. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts liegt die Prävalenz von Diabetes in Deutschland bei 6,9 %, was ca. sechs Millionen Diabetikern entspricht (Hauner 2003).

Der Verlauf von Typ-1-Diabetes mellitus ist meist mit einer schlagartig einsetzenden Insulinpflichtigkeit verbunden. Bei Krankheitsbeginn von Typ-2-Diabetes mellitus hingegen führen die diätetische Behandlung und eine verstärkte körperliche Aktivität in den meisten Fällen zum Stoffwechsellausgleich. Meist ist eine Therapie mit oralen Antidiabetika über Jahre möglich.

Durch die abgeschwächte Insulinwirkung kommt es bei Diabetes mellitus zu Hyperglykämie, einem Glucosemangel der insulinabhängigen Gewebe und einer Steigerung der Gluconeogenese. Die Synthese und Deposition von Neutralfett werden eingeschränkt; die Mobilisation von Depotfett wird stimuliert und führt zu einem höheren Fettumsatz. Die Bildung von Acetessigsäure und Beta-Hydroxybuttersäure wird gesteigert (Ketose).

Lipoproteine werden vermehrt gebildet und verzögert abgebaut (Dyslipoproteinämie). Die Proteinsynthese wird gehemmt, der Proteinabbau gesteigert. Die freigesetzten Aminosäuren münden bevorzugt in die Gluconeogenese und den Energiestoffwechsel (Leslie 1995).

Das ketoazidotische Koma ist der Ausdruck eines schweren Insulinmangels und stellt eine typische lebensbedrohliche Komplikation von Typ-1-Diabetes mellitus dar. Das hyperosmolare Koma, eine typische Komplikation von Typ-2-Diabetes, unterscheidet sich vom ketoazidotischen Koma im Wesentlichen durch das Fehlen der Ketose. Niedrige Insulinspiegel sind beim hyperosmolarem Koma noch vorhanden, wodurch eine komplette Enthemmung der Fettmobilisation verhindert wird. Dementsprechend ist die Ketokörperproduktion weniger gesteigert, und es fehlen die Symptome der metabolischen Ketoazidose (Häring 2011).

Die Lebenserwartung und Lebensqualität von Diabetikern werden entscheidend durch chronische Komplikationen bestimmt. Im Vordergrund stehen mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, die unter anderem zu Neuro-, Retino- und Nephropathien führen können.

## **3.2 Transplantation**

### **3.2.1 Grundsätzliches, Vor- und Nachteile**

Das angestrebte therapeutische Ziel der Behandlung von Diabetes ist die Wiederherstellung einer möglichst normalen Blutglucoseregulation zur Vermeidung diabetischer Spätschäden (Dieterle 2006). Bereits die Ergebnisse des Diabetes Control and Complications Trial von 1993 haben eine Verzögerung oder Vermeidung von Sekundärschädigungen bei konsequenter, straffer Diabeteseinstellung gezeigt (Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993). Daran, dass Diabetes mellitus in den meisten Fällen medikamentös beherrschbar ist, besteht kein Zweifel. Dennoch kann bei einer Vielzahl von Patienten die Entwicklung von Sekundärkomplikationen nicht verhindert werden.

Bei Typ-1-Diabetes ist eine PTx die derzeit erfolgversprechendste Therapiemöglichkeit, eine von exogener Insulinzufuhr unabhängige Normoglykämie und eine Normalisierung des HbA1c zu erzielen (Morel 1991, Dieterle 2006). Dies lässt sich anhand klinischer Parameter (Nüchtern-BZ, BZ-Tagesprofil) und bestimmter Funktionstests (intravenöser oder oGTT) nachweisen (Büsing 1992).

Die meisten PTx werden als kombinierte NPTx durchgeführt. Im Erfolgsfall wird der Patient durch diesen Eingriff von der Dialyse- und Insulinpflichtigkeit befreit.

Das Risiko der notwendigen immunsuppressiven Therapie besteht bereits durch die Indikation einer NTx. Die transplantierte Niere fungiert als Monitororgan einer Abstoßung, da eine Funktionsverschlechterung des Nierentransplantates deutlich einfacher nachzuweisen ist als eine Rejektion des Pankreastransplantates. 2014 wurden in Deutschland 120 PTx in Kombination mit einer Niere durchgeführt (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2014).

Eine isolierte PTx für nicht urämische Typ-1-Diabetiker hingegen stellt keinen Routineeingriff dar, weil neben den noch unbefriedigenden Resultaten das Risiko eines chirurgischen Eingriffs und einer lebenslangen Immunsuppression gegenüber einer Insulintherapie abgewogen werden muss. Eine beginnende Abstoßungsreaktion kann aufgrund des fehlenden Krea-Anstiegs schlechter erfasst werden (Spinas 1994). Eine nachfolgende isolierte PTx nach bereits durchgeführter NTx ist grundsätzlich möglich.

Da der HLA-Typ der beiden Transplantate nicht identisch ist und die Abstoßungsdiagnostik im Bereich der Transplantatniere keine Rückschlüsse auf eine etwaige Abstoßungsreaktion des Pankreastransplantates zulässt, kann dies zu einer sinkenden Pankreastransplantatüberlebensrate führen (Gruessner 2011, International Pancreas Transplant Registry 1997).

Durch die fortschreitend verbesserte immunsuppressive Therapie, bessere operative Techniken und eine sorgfältige Evaluierung der Organempfänger konnten die postoperative Mortalität und die Morbidität erheblich gesenkt werden (Sutherland 2001, Dieterle 2006).

Eine erfolgreiche PTx mit nachfolgender Insulinunabhängigkeit führt bei den meisten Patienten zu einem beträchtlichen Gewinn an Lebensqualität, insbesondere bei Patienten mit labilem Diabetes und entsprechend schwankender Stoffwechsellage. Die Funktionsrate fünf Jahre nach PTx (d. h. Freiheit von der Zufuhr exogenen Insulins) liegt in Deutschland bei 66 % und international bei 67,4 % (Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2010, Heilman 2010, Gruessner 2011).

Langzeitergebnisse haben bestätigt, dass die sich über Jahre entwickelnden diabetischen Folgeschäden an Augen, Nieren, Nerven und anderen Organsystemen durch die Stoffwechsellage normalisierung günstig beeinflusst werden können (Abendroth 1996, Landgraf 1996). Nach simultaner NPTx ist die Mortalität – zumindest bei jüngeren Typ-1-Diabetikern – geringer als nach alleiniger NTx (Tyden 2000, Morath 2010). Somit kann die kombinierte

NPTx bei sorgfältiger Beachtung der Kontraindikationen für urämische oder präurämische Typ-1-Diabetikern als Therapie der Wahl angesehen werden.

Erwähnt sei auch die Inselzell-Tx. Hier liegen die Erfolgsraten (d. h. Freiheit von der Zufuhr exogenen Insulins) bei speziell für dieses Verfahren selektionierten Patienten und meist mehrfachen Infusionen von Inselzellen bei ca. 25 % nach fünf Jahren (Barton 2012).

### 3.2.2 Patientenauswahl

Für die Empfängerauswahl sind in der Regel das Vorliegen von Typ-1-Diabetes, die Einschätzung des Operationsrisikos und mögliche Kontraindikationen (z. B. maligne Erkrankungen, Non-Compliance) entscheidend. Von besonderer Bedeutung ist das kardiovaskuläre Risiko. Patienten, die älter als 50 Jahre sind, werden besonders intensiv auf ihre Eignung für die PTx untersucht. Die präoperativen Untersuchungen und intensive Gespräche mit den Patienten tragen zur Entscheidungsfindung bei, ob ein Diabetiker somatisch und psychisch die Voraussetzungen für eine kombinierte NPTx erfüllt.

Immunologisch werden in der Regel die ABO-Kompatibilität und ein sogenanntes negatives Cross-Match mit dem Blut des Spenders gefordert.

### 3.2.3 Operationstechnik

Die erste PTx am Menschen wurde von Kelly und Lillehei in Minneapolis (Minnesota) durchgeführt (Kelly 1967). Bis zu Beginn der 1980er-Jahre folgte weltweit nur eine geringe Zahl weiterer PTx, da die Mortalität des Eingriffs hoch war und auch das Langzeittransplantatüberleben keine guten Erfolge zeigte. Die unbefriedigenden Resultate gründeten einerseits auf chirurgisch-technischen Problemen im Zusammenhang mit der Ableitung des exokrinen Pankreassekretes, andererseits bereiteten die Erkennung und Behandlung der Transplantatabstoßung große Schwierigkeiten.

Aufgrund dieser Problematik wurden verschiedene operative Techniken entwickelt. Sollinger et al. (1984) griffen zu Beginn der 1980er-Jahre die Idee von Gliedmann (1973) wieder auf, das exokrine Pankreassekret direkt in den Urogenitaltrakt abzuleiten. Nghiem und Corry (1987) entwickelten die Technik, das Pankreas mit einem Duodenalsegment zu transplantieren und dieses mit der Blase zu anastomosieren. Diese Möglichkeit der operativen Technik zur Ableitung des exokrinen Pankreassekretes in die Harnblase erwies sich als außerordentlich zuverlässig (Hopt 1992). Häufig waren jedoch Komplikationen wie Zystitiden, bedingt durch das alkalische Pankreassekret.

Die heute am häufigsten eingesetzte Technik, die sogenannte enterale Ableitung des Pankreassekretes, wurde nach Groth (1982) entwickelt. Hierbei wird das Pankreas mit einem Duodenalsegment auf eine Dünndarmschlinge (meist Jejunum) anastomosiert, sodass die physiologische Ableitung des Pankreassekretes erzielt wird. Bei der enteralen Drainage treten einerseits die urologischen Komplikationen in den Hintergrund. Die Blasendrainage bietet andererseits den therapeutischen Vorteil des Erkennens einer Transplantatabstoßung anhand der Bestimmung von Amylase oder Lipase im Urin (Prieto 1987).

Bei der derzeit kaum noch angewandten Okklusionsmethode werden Polymere (Neopren oder Prolamin) in den Ductus pancreaticus injiziert. Nach der Injektion erhärten die Substanzen, kleiden das Gangsystem aus und führen zu einer Atrophie und Nekrose. Diese Operationsmethode ist weniger aufwendig; es kommt jedoch postoperativ häufig zu lokalen Komplikationen (Abszessen, Fisteln, peripankreatischer Flüssigkeit) (Abendroth 1989). Von Klinik zu Klinik existiert eine Vielzahl von Modifikationen der PTx-Techniken, wobei die bekannteste Modifikation der letzten Jahre die sogenannte Boggi-Technik ist (Boggi 2005).

Die arteriellen Transplantatgefäße werden bei den meisten PTx iliakal anastomosiert. Die venöse Ableitung erfolgt entweder ebenfalls iliakal oder über eine direkte Ableitung in die Pfortader des Transplantatempfängers. Die physiologischere venöse Ableitung in die Pfortader scheint jedoch keine nennenswerten endokrinologischen Vorteile gegenüber der systemischen venösen Ableitung über die Iliakalgefäße zu bieten (Petruzzo 2000).

Durch die fortschreitende Entwicklung der operativen Techniken ist die jährliche Zahl der PTx in den Vereinigten Staaten von 30–40 zu Beginn der 1980er-Jahre auf > 1000 pro Jahr gestiegen (Organ Procurement and Transplantation Network, HRSA 2012). Durch die Anwendung standardisierter Protokolle und die Entwicklung neuer Immunsuppressiva ist es gelungen, die kombinierte NPTx zu einem sicheren Therapieverfahren mit guten Erfolgsaussichten zu etablieren.

#### 3.2.4 Immunsuppression

Nur unzureichend wurde bisher die Frage untersucht, welche Faktoren für die Langzeitfunktion der Transplantate von Bedeutung sind. Aufseiten des Spenders können diese z. B. das Spenderalter, die Kreislaufsituation oder die Spenderkonditionierung nach dem dissoziierten Hirntod sein. Des Weiteren üben Ischämiezeiten (Morel 1980), die Art der Konservierung des Organs (Belzer 1992) und weitere Funktionen einen Einfluss auf die

spätere Funktionsleistung aus (Pascual 2002). Auch aufseiten des Organempfängers gibt es einige Parameter, die den postoperativen Verlauf ebenfalls beeinträchtigen können.

Zu erwähnen sind hier bereits bestehende diabetische Spätkomplikationen, vor allem die Makro- und Mikroangiopathien, die periphere IR und die HLA-Kompatibilität mit dem Spenderorganismus (Moudry-Munns 1991). Weitere Einflussfaktoren sind Abstoßungsepisoden und Infektionen, die durch die Immunsuppression bedingt sind (ZMV-Infektionen, Pilzinfektionen usw.). Nach einer PTx wird eine größere Inzidenz von Abstoßungsreaktionen als nach alleiniger NTx beobachtet, überwiegend in den ersten zwölf Wochen (Sutherland 2001, Sollinger 2009).

Die immunsuppressive Therapie bei kombinierter NPTx besteht in der Regel aus einer Vierfachinduktionstherapie (Antikörper, Calcineurininhibitor, Mycophenolat-Mofetil, Steroid). Neben ATG oder früher OKT3 wurden in den letzten Jahren auch IL-2-Rezeptor-Antikörper zur Induktionstherapie eingesetzt. Zur Erhaltungstherapie werden ein Calcineurininhibitor (Tacrolimus oder Ciclosporin A) und ein Steroid (in der Regel [Methyl-] Prednisolon) in sinkender Dosierung verabreicht. MMF oder alternativ Azathioprin oder Sirolimus wird in der Regel in konstanter Dosierung und auf Dauer appliziert. Die Dosierung des Calcineurininhibitors kann bei gleichzeitiger Applikation von MMF im Langzeitverlauf deutlich gesenkt werden (Malaise 2005).

Auch Sirolimus ist effektiv in der Behandlung zur Vorbeugung akuter Abstoßungsreaktionen, sodass es bei erhöhter Nebenwirkungsrate der Calcineurininhibitoren oder aufgrund verstärkter gastrointestinaler Nebenwirkungen von MMF alternativ eingesetzt werden kann (Matias 2008). Die Kombination von Sirolimus mit einem Calcineurininhibitor sollte wegen der erhöhten Nebenwirkungsrate (z. B. Diabetogenität, Nephrotoxizität) nur unter strengen Vorsichtsmaßnahmen verabreicht werden (Heilman 2010). Patienten mit geringer immunologischer Reaktion können auch von einer alleinigen Dauermedikation von Sirolimus und MMF profitieren und weisen im Gegensatz zu Patienten, die mit Ciclosporin A und Prednisolon behandelt werden, auch zwei Jahre nach NPTx eine bessere Nierenfunktion auf (Knight 2010).

Die derzeitige Standardtherapie für die kombinierte NPTx besteht weiterhin aus ATG, Tacrolimus, MMF und (Methyl-)Prednisolon (z. B. Bechstein 2004).

### 3.2.5 Immunsuppression und Insulinresistenz

Wesentliche Komplikationen der immunsuppressiven Therapie postTx sind Infektionen und Neoplasien. Mit einer ausgewogenen immunsuppressiven Therapie postTx wird versucht, Abstoßungsreaktionen und schwerwiegende Infektionen gleichermaßen zu vermeiden. Die immunsuppressive Therapie kann durch eine zunehmende IR (typisch für Steroide) oder durch eine reduzierte Insulinsekretionskapazität (insbesondere durch Calcineurininhibitoren, vor allem Tacrolimus) eine diabetogene Wirkung ausüben (Legendre 2001).

Unter IR im Allgemeinen versteht man ein reduziertes Ansprechen der Zellen des menschlichen Körpers auf Insulin. Vor allem die Muskulatur, die Leber und das Fettgewebe zeigen bei einer IR ein geringeres Ansprechen.

Für die Entstehung einer IR ist eine Vielzahl endogener Faktoren verantwortlich, die aber vermutlich nicht alle bekannt sind (Häring 2011).

Interessant sind nicht nur die Entstehungsmechanismen, sondern auch die Verlaufsbeobachtungen der IR nach kombinierter NPTx, denn es ist bekannt, dass bereits präTx auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus eine IR bestehen kann (Yki-Järvinen 1986). Himsworth und Kerr vermuteten mithilfe eines kombinierten Insulinglucosetoleranztestes bereits 1939, dass bei Patienten mit juvenilem Diabetes mellitus eine IR bestehen könnte (Himsworth 1939). Auch Martin und Stocks beobachteten 1967 bei mehr als der Hälfte ihrer 43 Patienten mit Typ-1-Diabetes eine IR (Martin 1967).

Die reduzierte Insulinsensitivität der Körperzellen beeinträchtigt sowohl die Wirkung des körpereigenen als auch die des gespritzten Insulins. Die meisten insulinpflichtigen Diabetiker benötigen nicht eine physiologische Menge von 20–25, sondern eine von 35–40 IE pro Tag, um den BZ im euglykämischen Bereich zu halten (DeFronzo 1982).

Der weitere Verlauf der IR nach kombinierter NPTx ist nicht genau erschlossen, zumal die immunsuppressive Therapie einen erheblichen Einfluss auf die IR auszuüben scheint (Rizza 1982, van Duijnhoven 2001, Uchizono 2004).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die IR bei Typ-1-Diabetikern nach NPTx durch die Normalisierung des Glucosehaushalts abnimmt oder ob eine bereits bestehende IR durch die notwendige immunsuppressive Therapie weiter zunimmt, sodass sich im Verlauf langsam progredient PostTx-Diabetes ausbildet.

### 3.2.6 Methoden zur Bestimmung einer Insulinresistenz/Insulinsensitivität

Verschiedene Untersuchungsverfahren wurden entwickelt, um eine IR zu bestimmen. Als die wissenschaftlich fundierteste Methode gilt der sogenannte euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Test. Bei diesem Verfahren kann die Insulinsensitivität aus der INF bei einem definierten Insulinspiegel im Rahmen einer kombinierten Insulinglucoseinfusionstechnik bewertet werden (DeFronzo 1979). Durch die Verwendung radioaktiv markierter Glucose ist es möglich, eine periphere (vorwiegend muskuläre) von einer hepatischen Insulinsensitivität zu differenzieren.

Eine vereinfachte Variante der Clamp-Untersuchung ist die Minimal-Model-Methode. Hierbei werden während eines intravenösen Glucosetoleranztestes in zeitlich festgelegten Abständen Insulin- und Glucosekonzentrationen gemessen, und aus der Menge der Glucoseverwertung wird in Abhängigkeit von der Insulinkonzentration ein Insulinsensitivitätsindex berechnet (Bergman 1979).

Bei HOMA handelt es sich um ein mathematisches Modell, das über die Nüchternplasmaglucose und die Nüchterninsulinkonzentration eine Berechnung der IR und der Betazellfunktion erlaubt (Matthews 1985). Obwohl hierbei Vergleichsmessungen mit reliablen Ergebnissen durchgeführt wurden (Perseghin 2002), wird diese Untersuchungsmethode zur Differenzierung einer IR immer wieder infrage gestellt (Wallace 2004).

Matsuda und DeFronzo entwickelten, ausgehend von einem oGTT, den sogenannten Matsuda/DeFronzo-Index, der nicht nur die Nüchternglucose- und Insulinkonzentrationen, sondern auch die Glucose- und Insulinkonzentrationen während des oGTT in die Berechnung der Insulinsensitivität miteinbezieht. Dieser Matsuda/DeFronzo-Index zeigt eine hohe Korrelation mit der Glucosemetabolisierungsrate während des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes (Matsuda 1999).

Um Typ-2-Diabetes in der Praxis ambulant bereits anhand einer IR zu identifizieren, verglichen Stern et al. die Ergebnisse aus dem Clamp-Verfahren mit bestimmten Parametern der Patienten. Dabei gaben die Werte des Nüchterninsulins, der BMI, das Vorkommen von Diabetes bei Verwandten ersten Grades und die Trigly-Werte einer Person entscheidende Hinweise. Daraufhin wurden zur Erkennung einer mäßig bis stark ausgeprägten IR verschiedene Entscheidungsmodelle erarbeitet:

1. HOMA-Index (Nüchterninsulin ( $\mu\text{u/ml}$ )  $\times$  Nüchternglucose (mmol/l): 22,5)  $>$  4,65



2. HOMA-Index  $> 3,6$ , BMI  $> 27,5 \text{ kg/m}^2$
  3. BMI  $> 28,7 \text{ kg/m}^2$
  4. BMI  $> 27,0 \text{ kg/m}^2$  und Verwandte ersten Grades (Eltern, Geschwister) mit Typ-2-Diabetes mellitus
  5. Trigly-Spiegel  $> 2,44 \text{ mmol/l}$  ( $215 \text{ mg/dl}$ )
- (Stern 2005)

### **3.3 Fragestellung**

Die euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Untersuchung wurde beim Aufbau unseres PTx-Programmes als wichtiger Bestandteil der Evaluationsuntersuchungen vor und des routinemäßig durchgeführten sogenannten Jahreschecks postTx angesehen (Evaluationsbogen siehe Anhang). Wir hofften, mit dieser Untersuchung ein Kontrollsystem zu etablieren, mit dessen Hilfe Störungen der Glucosehomöostase frühzeitig erkannt werden könnten und ihnen entgegengewirkt werden könnte.

Die Arbeit wertet retrospektiv die Befunde aus, die die Durchführung der euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Untersuchung gebracht hat.

## 4 Patienten und Methoden

### 4.1 Patienten

Im Zeitraum von 1996–1998 wurden 49 NPTx durchgeführt. Von diesen 49 Patienten konnte, wie im Evaluierungsschema vorgesehen, bei 36 Patienten eine hyperinsulinämische Clamp-Untersuchung durchgeführt werden. (13 Patienten wurden wegen fehlender personeller Ressourcen nicht untersucht.) Von den 36 durchgeführten Clamp-Untersuchungen erfüllten zehn die unter 4.3 geforderten Untersuchungsbedingungen. (Bei zehn Patienten waren die „steady-state“-Bedingungen nicht eingehalten, bei sieben machten fehlende/fehlerhafte Laborwerte eine adäquate Auswertung unmöglich; drei Patienten erhielten bereits präoperativ eine immunsuppressive Therapie, und sechs hielten sich nicht an die Bestimmungen der Medikamenteneinnahme).

Bei den verbleibenden zehn Patienten konnten sowohl prä- als auch postoperativ im Rahmen des sogenannten Jahreschecks aussagefähige euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Tests durchgeführt werden.

Die sechs männlichen und vier weiblichen Patienten hatten zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung ein Durchschnittsalter von 37,5 Jahren (Median, min. 32, max. 57 Jahre); die Erkrankungsdauer lag bei 30 Jahren (Median, min. 13, max. 39 Jahre). Bei der Erstuntersuchung waren acht Patienten dialysepflichtig. Sechs Patienten erhielten eine intensivierete konventionelle, drei eine Insulinpumpen- und ein Patient erhielt eine konventionelle Insulintherapie. Der Median des BMI lag zu beiden Untersuchungszeitpunkten im Normbereich. Der HbA1c-Wert wies präTx eine Erhöhung um 7,75 % (Median, min. 6,1 %, max. 12,1 %) auf.

Spätfolgen von Diabetes wie arterieller Hypertonus, diabetische Retino- und Neuropathie oder Makro- und Mikropathie wurden mit den gegebenen Möglichkeiten therapiert. Bei einem Patienten erfolgte präoperativ z. B. eine PTCA der koronaren Dreifäßerkrankung. Nach simultaner NPTx war bei keinem der Patienten eine exogene Insulintherapie notwendig (postoperatives HbA1c siehe unter 3.2). Das exokrine Pankreassekret wurde bei sechs Patienten enteral dräniert; bei vier Patienten wurde eine Blasendränage angelegt. Das endokrine Pankreassekret wurde in allen Fällen systemisch über die Vena iliaca communis oder externa abgeleitet. Eine portalvenöse Ableitung erfolgte in keinem der Fälle.

Ein Patient entwickelte direkt postoperativ eine Abstoßungsreaktion des Nierentransplantates (Banff I–II), ein anderer zehn Monate nach erfolgter NPTx (Banff I). Durch eine dreitägige Kortikoidstoßtherapie (Urbason<sup>®</sup>, 500 mg intravenös) konnte diese Abstoßungsreaktion in beiden Fällen erfolgreich therapiert werden.

## **4.2 Immunsuppression**

### **4.2.1 Induktions- und Erhaltungstherapie**

Eine sogenannte Quadrupel-Immunsuppression wurde standardisiert bei allen Patienten durchgeführt. ATG-Fresenius<sup>®</sup> (ein Anti-T-Zell-Antikörper) wurde vom Tag der Tx bis einschließlich zum sechsten postoperativen Tag in einer Dosierung von 3 mg/kg KG pro Tag verabreicht.

Tacrolimus wurde mit einer „loading dose“ von 0,1 mg/kg KG appliziert; danach wurde die Dosis so gewählt, dass der entsprechende Zielspiegel erreicht werden konnte (Zielspiegel Monat 1: 15 ng/ml, Monat 2: 12 ng/ml, Monat 3: 10 ng/ml, Monate 4–6: 8 ng/ml, von Monat 7 an: 6 ng/ml).

Die Erstgabe von MMF erfolgte bereits am Tag der Tx. Als Dosis wurde eine Gabe von  $2 \times 1$  g pro Tag angestrebt.

Außerdem wurden präoperativ 500 mg und am ersten postoperativen Tag 250 mg Methyl-Prednisolon verabreicht. Die Glucokortikoidgabe wurde in den folgenden Tagen und Wochen kontinuierlich reduziert und, wenn möglich, zum Ende des ersten Jahres nach NPTx beendet.

### **4.2.2 Immunsuppression zum Zeitpunkt des zweiten Clamp-Testes**

Trotz des unter 2.2.1 aufgeführten standardisierten immunsuppressiven Protokolls erhielten die zehn Patienten, bei denen im Rahmen des Jahreschecks eine zweite Clamp-Untersuchung durchgeführt wurde, keine einheitliche immunsuppressive Therapie, da die unterschiedlichen klinischen Verläufe (z. B. Abstoßung, Infekt) in einigen Fällen eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie erforderlich machten.

Sechs Patienten erhielten Tacrolimus und MMF, zwei Patienten Tacrolimus, MMF und Prednisolon; ein Patient erhielt Tacrolimus und Prednisolon, und ein Patient war auf Ciclosporin A, Prednisolon und MMF eingestellt.

Bei der Auswertung wurde das Gesamtergebnis der Clamp-Untersuchung aller zehn Patienten sowohl vor und als auch nach NPTx betrachtet. Darüber hinaus wurden die Patienten, die

weiterhin Prednisolon erhielten (Gruppe PRED) mit den Patienten verglichen, die beim Jahrescheck steroidfrei waren (Gruppe TM).

### **4.3 Experimenteller Aufbau**

#### 4.3.1 Euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik

Der euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Test ist eine nach DeFronzo (1982) etablierte Methode zur Quantifizierung der Insulinsensitivität oder -resistenz. Hierbei wird die Plasmainsulinkonzentration durch eine kontinuierliche Insulininfusion auf Werte bis 100  $\mu\text{U/ml}$  gesteigert. Dadurch wird die endogene Insulinfreisetzung weitestgehend unterdrückt und eine größtmögliche Glucosemetabolisierung erzielt. Durch eine variable Glucoseinfusion wird der BZ kontinuierlich im euglykämischen Bereich gehalten. Unter diesen „steady-state“-Bedingungen gleicht die INF der Glucosemetabolisierung des Körpers. Der Uringlucoseverlust kann vernachlässigt werden, da die Schwelle für die renale Glucoseausscheidung in der Regel bei einer BZ-Konzentration von 150–180 mg/dl liegt (Jain 1986).

#### 4.3.2 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden nüchtern zwischen acht und neun Uhr morgens nach zwölfstündiger Nahrungskarenz untersucht. Akute und chronische Infekte mussten ausgeschlossen sein. Die Morgenmedikation wurde auf den Zeitpunkt nach der Beendigung des Clamp-Testes verschoben. Das Blut zur Erhebung der Basiswerte wurde direkt vor Beginn der Clamp-Untersuchung abgenommen. Bei den Clamp-Untersuchungen, die vor NPTx durchgeführt wurden, blieb die Injektion des Verzögerungsinsulins am Vorabend aus.

Die Patienten erhielten an einem Arm einen antekubitalen venösen Zugang, über den die jeweiligen Glucose- oder Insulininfusionen geleitet wurden. An dem anderen Arm wurde ebenfalls ein venöser Zugang angelegt, um dort die notwendigen Blutabnahmen zu ermöglichen. Auf die Erwärmung dieser Armseite zur Arterialisierung des venösen Blutes wurde verzichtet, da diese von den Patienten als sehr unangenehm empfunden wurde. Da kein signifikanter laborchemischer Unterschied zwischen venösem und arteriellem BZ im Zustand nach zwölfstündiger Nüchternphase bestand, kann man von venösen auf arterielle Verhältnisse schließen (Marks 1996).

Die jeweiligen BZ-Abnahmen wurden bei der ersten Untersuchung präTx bis zur laborchemischen Untersuchung in Natriumfluoridröhrchen auf Eis gelagert. Um die INF

schnell nachregulieren zu können, richteten wir uns während des Durchlaufs nach den Teststreifenergebnissen eines BZ-Messgerätes, Glucometer Elite, Bayer Diagnostic<sup>®</sup>. Die BZ-Werte der Teststreifen lagen im Durchschnitt 13 mg/dl unter den nachträglich im Zentrallabor ermittelten Messwerten, sodass bei der Auswertung der Ergebnisse grundsätzlich die im Zentrallabor gemessenen BZ-Konzentrationen verwendet wurden.

PostTx stand uns ein sogenanntes HemoCue<sup>®</sup>-Gerät zur Verfügung, mit dem eine sofortige korrekte BZ-Bestimmung möglich war, was eine Verifizierung der BZ-Bestimmung durch eine nachträgliche Messung im Zentrallabor überflüssig machte (Schlebusch 1997). Die Insulininfusionslösung bestand aus humanem Altinsulin von Hoechst<sup>®</sup> und einer 0,9%igen Natriumchloridlösung in einem Mischungsverhältnis von 1 IE : 1 ml. Initial wurden 800 mU/m<sup>2</sup> KOF/min Insulin zur Aufsättigung über insgesamt zehn Minuten infundiert (Infusionssystem, Combimat 2000<sup>®</sup> von Döring<sup>®</sup>); danach wurde die Dosierung auf 40 mU/m<sup>2</sup> KOF/min (Erhaltungsdosis) gesenkt.

Die Glucose wurde als 20%ige Glucoselösung verabreicht. Die Geschwindigkeit der Infusion der Glucoselösung wurde mithilfe eines Infusomaten (SchiwaMatic 7000<sup>®</sup>) in Abhängigkeit von der BZ-Konzentration in zehnminütigen Abständen individuell reguliert. Der Glucosebedarf wurde protokolliert.

Aufgrund der bei Testbeginn vorliegenden unterschiedlichen BZ-Konzentrationen war zum Teil ein längerer Zeitraum nötig, um euglykämische „steady-state“-Verhältnisse herzustellen. Aus diesem Grund wurde nicht der gesamte Verlauf der Patientenprotokolle, sondern nur eine Periode von 40 Minuten, in denen sich die Patienten im euglykämischen „steady-state“ befanden, in die Auswertung einbezogen.

Die durch die exogene Insulinzufuhr weitgehend unterdrückte endogene Insulinproduktion wurde durch eine alle 20 Minuten durchgeführte Insulinspiegelkontrolle und eine mindestens alle 60 Minuten durchgeführte C-Peptid-Bestimmung kontrolliert. Die Blutröhrchen wurden bis zur laborchemischen Untersuchung auf Eis gelagert.

Die Glucoseinfusion und die BZ-Kontrollen wurden mindestens 30 Minuten nach der Beendigung der Untersuchung fortgeführt. Der Patient erhielt darüber hinaus ein Glas Apfelsaft. Durch diese Maßnahmen wurde das Auftreten von Hypoglykämien verhindert.

#### 4.4 Berechnungen

Wie bereits beschrieben, entspricht beim euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Test unter „steady-state“-Bedingungen die infundierte in etwa der M-Glucose, da es durch die konstante intravenöse Insulinzufuhr zu einer weitgehenden Unterdrückung der endogenen Glucoseproduktion kommt.

Die BZ-Kontrollen zeigen jedoch, trotz vorliegender „steady-state“-Bedingungen, im Verlauf leichte Schwankungen. Um die M-Glucose innerhalb des Auswertungszeitraums dennoch richtig bestimmen zu können, muss die Variabilität durch einen Korrekturfaktor ausgeglichen werden (DeFronzo 1979). Für die Berechnung dieser BZ-Korrektur sind die Differenz zwischen dem Anfangs- und dem Endwert der Glucosekonzentration innerhalb einer bestimmten Zeitperiode und das KG von Bedeutung. Die Formel zur Berechnung des Korrekturfaktors lautet:

$$\text{BZ-Korrektur} = \frac{(\text{Glucose}_{\text{Ende}} - \text{Glucose}_{\text{Anfang}}) \times 10 \times (0,19 \times \text{KG in kg})}{\text{Zeitperiode in min} \times \text{KG in kg}}$$

Die BZ-Werte zeigen die Einheit mg/dl auf. Die angegebene Multiplikation mit dem Faktor zehn ändert die Einheit der Plasmaglukosekonzentration von mg/dl zu mg/l. Die weitere Multiplikation des KG in kg mit dem Faktor 0,19 berechnet das Glucosevolumen. Die Minutenangabe im Nenner gibt die Zeitperiode an, aus der die jeweilige BZ-Korrektur errechnet werden soll.

Die BZ-Korrektur ist demnach die Glucosedifferenz zwischen den Werten am Anfang und denen am Ende einer Zeitperiode in Bezug auf das BZ-Volumen. Das Produkt dieser beiden Parameter steht in direktem Zusammenhang mit dem KG des jeweiligen Patienten und der Zeitspanne. Vereinfacht lautet die Formel:

$$\text{BZ-Korrektur} = (\text{Glucose}_{\text{Ende}} - \text{Glucose}_{\text{Anfang}}) \times 0,095 \text{ (mg/kg KG} \times \text{min)}$$

Die gewünschte Berechnung der M-Glucose innerhalb einer Zeitspanne ergibt sich dann letztlich aus der infundierten Glucose und der BZ-Korrektur:

$$\text{M-Glucose} = \text{INF} - \text{BZ-Korrektur}$$

Da die INF und die BZ-Korrektur die Einheit mg/kg und Minute besitzen, ändert sich diese auch nicht für die M-Glucose.

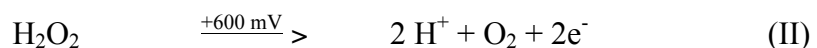
## 4.5 Messmethoden

### 4.5.1 Blutglucosebestimmung

Beim ersten Versuchsdurchlauf wurde die INF vor Ort nach den Ergebnissen eines BZ-Messgerätes reguliert. Zur tatsächlichen Testauswertung nutzten wir aufgrund der genaueren Messmethode hingegen die BZ-Ergebnisse der im Nachhinein erhaltenen laborchemischen Untersuchung.

Der Glucosespiegel wurde aus Vollblut mithilfe einer in EBIO plus<sup>®</sup> von Eppendorf<sup>®</sup> verwendeten Enzymelektrode nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip ermittelt. In einem Überträgerarm befindet sich eine Messkammer, die von einer Enzymmembran begrenzt wird. In dieser Membran liegt für die Bestimmung der Glucose das Enzym GOD immobilisiert vor. Eine Probenkanüle wird in eine Probe getaucht und die Probenlösung in die Messkammer gesaugt. Die Probenlösung besteht aus Patientenblut und einer Hämolyatlösung im Verhältnis 1 : 50.

Die bei der Probennahme in die Messkammer gelangte Glucose trifft nach dem Durchtritt durch die erste Membrangrenzschicht auf die immobilisierte GOD und wird mithilfe der katalytischen Wirkung gemäß der Reaktionsgleichung (I) zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) umgesetzt. Nach der Diffusion durch die zweite Membrangrenzschicht wird H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> an der Platinelektrode gemäß der Reaktionsgleichung (II) bei +600 mV oxidiert.



Das in Form einer Strom-Zeit-Kurve erhaltene Messsignal wird während der Probenentnahme fortlaufend differenziert. Das Maximum der differenzierten Kurve kennzeichnet den maximalen Anstieg der Strom-Zeit-Kurve (maximale Steigung). Das dazugehörige Messsignal (Maximum der differenzierten Kurve) wird in einen Spannungswert umgewandelt (Abb. 1). Dieser Messwert ist proportional zur Glucosekonzentration der Probe (EBIO-plus-6668<sup>®</sup>-Bedienungsanleitung).

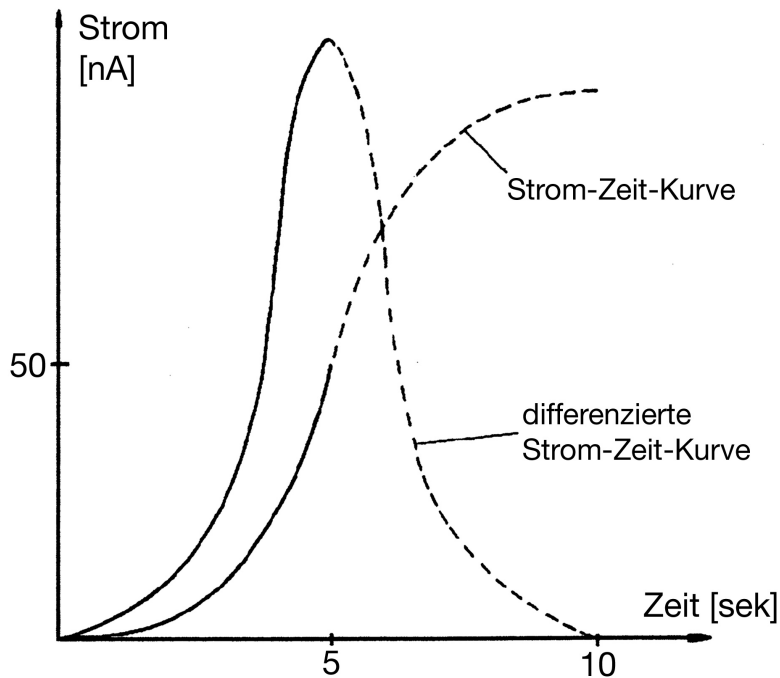


Abb. 1: Strom-Zeit-Kurve (nach EBIO-plus-6668<sup>®</sup>-Bedienungsanleitung)

Für den Versuchsdurchlauf nach simultaner NPTx stand ein HemoCue<sup>®</sup>-Gerät zur Verfügung. Der HemoCue-B-Glucose-Analyzer<sup>®</sup> misst die Glucosekonzentration in einer 5- $\mu$ l-Vollblutprobe nach einer auf der GDH-Reaktion basierenden Methode. Die Blutprobe wird durch die Kapillarwirkung in eine Einmalküvette eingesogen, die die lyophilisierten Reagenzien enthält. Gemessen wird in einem batteriebetriebenen Fotometer bei 660/840 nm.

Chemische Reaktion:



Das System zeigt eine mit dem Zentrallabor vergleichbare Präzision und Richtigkeit. Der Vorteil liegt darin, dass die Ergebnisse sehr schnell geliefert werden, sodass während der laufenden Untersuchung sofort valide BZ-Messwerte zur Verfügung stehen und nicht der Umweg über ein BZ-Schnelltestgerät genommen werden muss, dessen Ergebnisse im Nachhinein im Zentrallabor überprüft werden müssten (Schlebusch 1997).

Nach jeder Messung stellt sich das Gerät automatisch auf Null zurück. Ferner bleibt die Kalibrierung des Fotometers konstant und kann anhand einer Kontrollküvette überprüft werden.



#### 4.5.2 Insulin- und C-Peptid-Bestimmung

Die Insulinwerte wurden mithilfe eines Doppelantikörperradioimmunoassays von Pharmacia & Upjohn<sup>®</sup> gewonnen. Insulin konkurriert in der Probe mit einer bestimmten Menge <sup>125</sup>Jod-markierten Insulins um die Bindungsstellen spezifischer Antikörper. Durch einen zweiten Antikörperimmunadsorbenten sowie eine anschließende Zentrifugation und Dekantierung werden gebundenes und freies Insulin getrennt. Im Anschluss daran wird mithilfe eines Gammacounters (Wizard 1470<sup>®</sup>) von Wallac<sup>®</sup> die Radioaktivität gemessen. Die Radioaktivität verhält sich umgekehrt proportional zur Menge des unmarkierten Insulins (Handbuch von Pharmacia & Upjohn Diagnostics<sup>®</sup>, Bedienungsanleitung des Gammacounters Wizard 1470<sup>®</sup> von Wallac<sup>®</sup>).

Die C-Peptid-Werte wurden mithilfe eines Radioimmunoassays von Biodata Diagnostics<sup>®</sup> nach dem gleichen Prinzip ermittelt.

Mit gleichzeitig gemessenen Standardwerten bei der Insulin- und C-Peptid-Bestimmung wird jeweils eine Eichkurve erstellt, aus der die Werte der Patientenproben ermittelt werden können (Handbuch von Biodata Diagnostics<sup>®</sup>).

#### 4.6 Deskriptive Statistik

Berechnet wurden die Messgrößen mit Microsoft Excel<sup>®</sup>, Version 2011. Da es sich bei dieser Arbeit um kleine Stichproben handelt, wurde von einer Signifikanzprüfung Abstand genommen. Gearbeitet wurde mit Punktdiagrammen und der Angabe von Medianen.

Aussagen über eine über die untersuchten Fälle hinausgehende Grundgesamtheit oder eine Überprüfung von Hypothesen sind nicht möglich.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientengruppen und Untersuchungszeitpunkt, Basisparameter und immunsuppressive Therapie

Von den zehn prä- und postoperativ untersuchten Patienten wurden vier postoperativ weiterhin mit einem Prednisolon-Präparat behandelt (Gruppe PRED). Sechs Patienten erhielten zu diesem Zeitpunkt bereits eine kortisonfreie Immunsuppression (Gruppe TM). Aus diesem Grund wurden die beiden Gruppen prä- und postoperativ separat betrachtet.

Das Lebensalter der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Clamp-Untersuchung präTx in der Gruppe PRED betrug 33 (Median, min. 32, max. 51), das in der Gruppe TM 37,5 Jahre (Median, min. 33, max. 57).

Die Diabeteserkrankungsdauer lag in der Gruppe PRED bei 23 Jahren (Median, min. 13, max. 39), in der Gruppe TM bei 32,5 Jahren (Median, min. 23, max. 39). Acht Patienten waren präTx dialysepflichtig (sieben Hämodialyse, einer Peritonealdialyse). Bei zwei Patienten der Gruppe TM lag eine präterminale Niereninsuffizienz vor.

Sechs Patienten erhielten präTx eine intensiviertere konventionelle, drei eine Insulinpumpen- und ein Patient erhielt eine konventionelle Insulintherapie. Im Rahmen der Evaluation ergab der Insulinantikörpertest bei allen zehn Patienten ein negatives Ergebnis. PostTx konnte bei allen Patienten auf eine weitere Insulintherapie verzichtet werden.

Das exokrine Pankreassekret wurde bei sechs Patienten enteral dräniert; bei vier Patienten wurde eine Blasendränage angelegt.

Zwei Patienten der Patientengruppe PRED entwickelten eine Abstoßungsreaktion I–II. Eine davon zeigte sich direkt postoperativ, die andere zehn Monate postTx. Durch eine dreitägige Kortikoidstoßtherapie (Urbason<sup>®</sup>, 500 mg intravenös) konnte diese Abstoßungsreaktion in beiden Fällen erfolgreich therapiert werden.

Der Median des HbA1c betrug präTx 8,2 % (min. 6,1 %, max. 11,9 %) in der Gruppe PRED und 7,8 % (min. 6,6 %, max. 12,1 %) in der Gruppe TM. PostTx lagen die Mediane der HbA1c-Werte bei 6,1 % (min. 5 %, max. 6,6 %) in der Gruppe PRED und 5,5 % (min. 5,1 %, max. 6,3 %) in der Gruppe TM (Referenzbereich: 4,3–6 %).

Die Mediane der Nierenfunktionsparameter, Krea und Hst, betrug präTx 8 mg/dl bzw. 108,5 mg/dl in der Gruppe PRED und 5,5 mg/dl bzw. 115,5 mg/dl in der Gruppe TM. PostTx

betragen die Werte 1,4 mg/dl bzw. 43,5 mg/dl in der Gruppe PRED und 1,1 mg/dl bzw. 41,5 mg/dl in der Gruppe TM (Referenzbereich: bis 1,3 mg/dl bzw. 14–46 mg/dl).

Die Mediane der Trigly betragen präTx 157,5 dl in der Gruppe PRED und 107,5 mg/dl in der Gruppe TM, postTx 83 mg/dl bzw. 67 mg/dl.

Die Chol-Medianwerte betragen präTx 252 mg/dl in der Gruppe PRED und 203,5 mg/dl in der Gruppe TM, postTx 187,5 mg/dl bzw. 174,5 mg/dl. Bei einem Patienten aus der Gruppe PRED und bei zwei Patienten aus der Gruppe TM war präTx eine Therapie mit Statinen erforderlich, auf die postTx verzichtet werden konnte.

Der Median des BMI lag präTx bei 21,5 in der Gruppe PRED und bei 22 in der Gruppe TM. PostTx betrug der Median des BMI 23,5 in der Gruppe PRED und 24 in der Gruppe TM.

Bei der Evaluation wurde der Blutdruckmedian mit 142,5/85 mm Hg in der Gruppe PRED und 135/80 mm Hg in der Gruppe TM ermittelt, wobei alle Patienten mindestens eine antihypertensive Dreifachtherapie benötigten. PostTx lagen die Blutdruckmedianwerte bei 130/75 mm Hg bzw. bei 122,5/75 mm Hg, wobei maximal nur noch eine antihypertensive Zweifachtherapie angewandt wurde. Jeweils ein Patient der Gruppen PRED und TM erhielt präTx eine Kombinationstherapie mit einem Thiaziddiuretikum.

Zur Übersicht sind unter 5.2 (Tabelle 1) die hier aufgeführten Patientencharakteristika aufgelistet.

### **Gruppe PRED**

Der Median der Prednisolon-Dosis lag bei 3,75 mg/d. Zwei der vier Patienten erhielten neben Prednisolon eine Kombination aus TM und MMF; ein Patient erhielt MMF und Ciclosporin A und der vierte Patient nur Prednisolon und Tacrolimus. Der Talspiegel des Ciclosporinpatienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 148 ng/l; der Median des Tacrolimusspiegels der anderen Patienten lag bei 5,9 ng/ml. Die MMF-Dosis betrug im Median 500 mg/d pro Tag.

### **Gruppe TM**

Die übrigen sechs Patienten erhielten eine Kombinationstherapie aus Tacrolimus und MMF. Der Tacrolimusspiegel betrug im Median 5,4 ng/ml, die tägliche MMF-Dosis im Median 1250 mg/d.

Eine detaillierte Aufstellung der immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung ist unter 3.2 (Tabelle 2) ersichtlich.

## 5.2 Patientendaten

Tabelle 1: Patientendaten: Basisdaten und Labor (# Peritonealdialyse)

Pat. Nr.	Alter bei NPTx	Diab.-Dauer (Jahre)	Geschl. (w/m)	Insulintherapie (Art)	Dialyse (Mon.)	Ischämiezeit (h:min)	Spenderalter (Jahre)	Drainage Pankreas
<b>PRED</b>								
3	51	39	m	Insulinpumpe	38	3:40	46	Blase
4	48	29	m	Intensivierte	11	9:35	20	enteral
6	34	17	m	Intensivierte	3	8:44	44	enteral
7	32	13	w	Intensivierte	Tage	11:53	38	Blase
Median Normber.	41	23				9:095	41	
%			75% m					50% Blase
<b>TM</b>								
1	37	34	m	Intensivierte	15	5:40	34	enteral
2	48	29	w	Insulinpumpe	48	9:00	43	Blase
5	35	38	m	Insulinpumpe	8	10:30	17	Blase
8	38	23	w	Intensivierte	/	12:27	24	enteral
9	57	39	m	konventionell	31#	9:40	26	enteral
10	33	31	w	Intensivierte	/	8:32	40	enteral
Median Normber.	37,5	32,5				9:20	30	
%			50% m					33,3% Blase

Pat. Nr.	Krea (mg/dl)		Hst (mg/dl)		Chol (mg/dl)		Trigly (mg/dl)		RR syst./diast. (mmHg)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )		HbA1c (%)	
	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post	prä	post
<b>PRED</b>														
3	6,9	1,7	50	53	259	191	126	91	140/80	120/60	22	24	6,9	6,6
4	5,7	1,4	85	49	194	184	160	115	165/90	160/90	26	30	11,9	5,9
6	9	1,3	138	38	266	184	155	75	130/80	140/70	21	22	9,5	6,2
7	9,4	0,9	132	26	245	211	168	54	145/90	120/80	21	23	6,1	5
Median Normber.	7,95	1,35	108,5	43,5	252	187,5	157,5	83	142,5/85	130/75	21,5	23,5	8,2	6,05
Prozent	<1,3	<1,3	14-46	14-46	120-200	120-200	75-175	75-175	<125/85	<125/85	m (20-25) w (19-24)	m (20-25) w (19-24)	<6,1	<6,1
<b>TM</b>														
1	3	1,8	99	79	200	152	210	73	140/90	110/75	29	29	12,1	5,7
2	8,8	0,9	180	42	223	188	52	48	140/80	140/75	19	21	7,7	6,3
5	8,5	1,5	105	40	212	161	178	79	145/80	130/60	23	26	6,6	5,9
8	3,1	0,9	148	43	195	214	97	127	130/80	115/75	20	21	7,8	5,2
9	7,6	1,1	126	41	207	214	118	51	120/70	160/70	24	25	9,3	5,3
10	3,4	1,1	73	35	142	140	83	61	130/80	105/85	21	23	7	5,1
Median Normber.	5,5	1,1	115,5	41,5	203,5	174,5	107,5	67	135/80	122,5/75	22	24	7,75	5,5
%	<1,3	<1,3	14-46	14-46	120-200	120-200	75-175	75-175	<125/85	<125/85	m (20-25) w (19-24)	m (20-25) w (19-24)	<6,1	<6,1

Pat. Nr.	Tacrolimus* (ng/ml)	MMF** (mg/d)	Ciclosporin A* (ng/l)	PRED** (mg/d)
PRED				
3		500	148	5
4	5,9			2,5
6	5,6	1500		2,5
7	12,4	250		5
Median	5,9	500		3,75
TM				
1	4,5	2000		
2	3,9	750		
5	6,7	1500		
8	5,2	1000		
9	5,6	1500		
10	6,3	1000		
Median	5,4	1250		

Tabelle 2: Patientendaten: Immunsuppression nach NPTx (\* Talspiegel \*\*Tagesdosis)

### 5.3 Messwerte des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes: Kontrolle der Versuchsdurchführung

#### 5.3.1 Verlauf des BZ-Spiegels im Gesamtkollektiv, präTx/postTx

Der Median der Nüchtern-BZ-Werte bei Untersuchungsbeginn betrug präTx 119,3 und postTx 89,5 mg/dl. Die BZ-Werte im Verlauf der 40-minütigen „steady-state“-Phase lagen präTx zwischen 116 und 129,5 mg/dl und postTx zwischen 100,5 und 104 mg/dl. Die präTx und postTx differierenden BZ-Konzentrationen erklären sich dadurch, dass für die BZ-Einstellung präTx das BZ-Messgerät Glucometer Elite, Bayer Diagnostic® zur Verfügung stand und die tatsächlichen BZ-Werte erst nach dem Ende des Clamp-Testes aus dem Zentrallabor eintrafen, während postTx das HemoCue®-Gerät benutzt werden konnte, das BZ-Messwerte lieferte, die nachträglich nicht korrigiert werden mussten.

#### 5.3.2 Insulinspiegel im Gesamtkollektiv, präTx/postTx

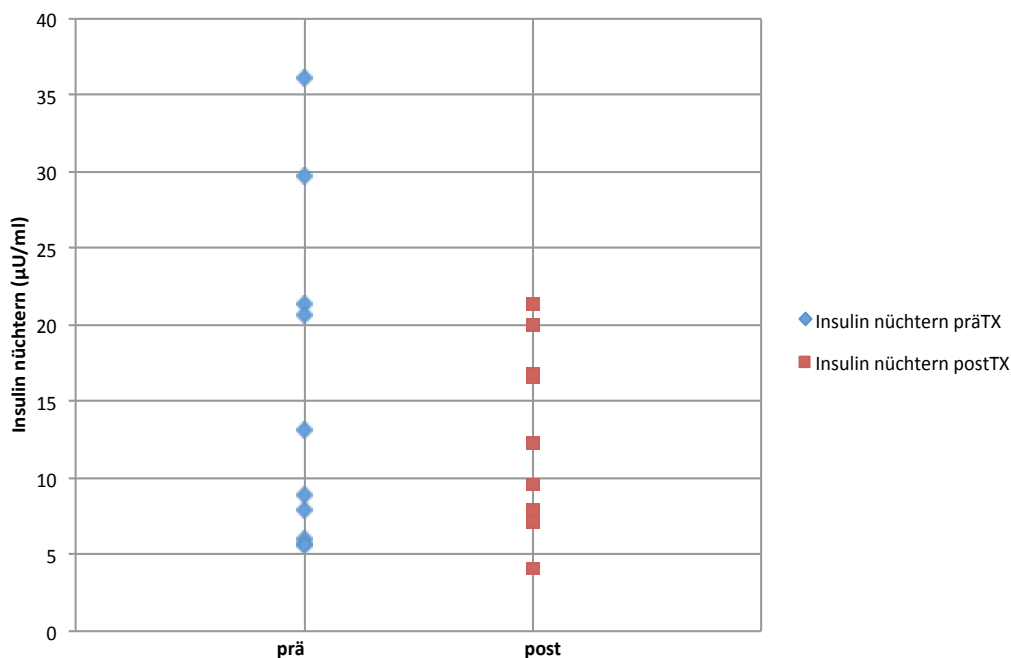


Abb. 2: Insulinspiegel ( $\mu\text{U/ml}$ ) bei Testbeginn, Gesamtkollektiv, präTx und postTx im Vergleich

Der Median der Nüchterninsulinbasalwerte lag präTx bei 11,1  $\mu\text{U/ml}$  und postTx bei 14,5  $\mu\text{U/ml}$  (Referenzbereich: 4–25  $\mu\text{U/ml}$ ). Die Streubreite der Insulinbasalwerte betrug präTx 6–36  $\mu\text{U/ml}$  und postTx 4–21  $\mu\text{U/ml}$  (Abb. 2).

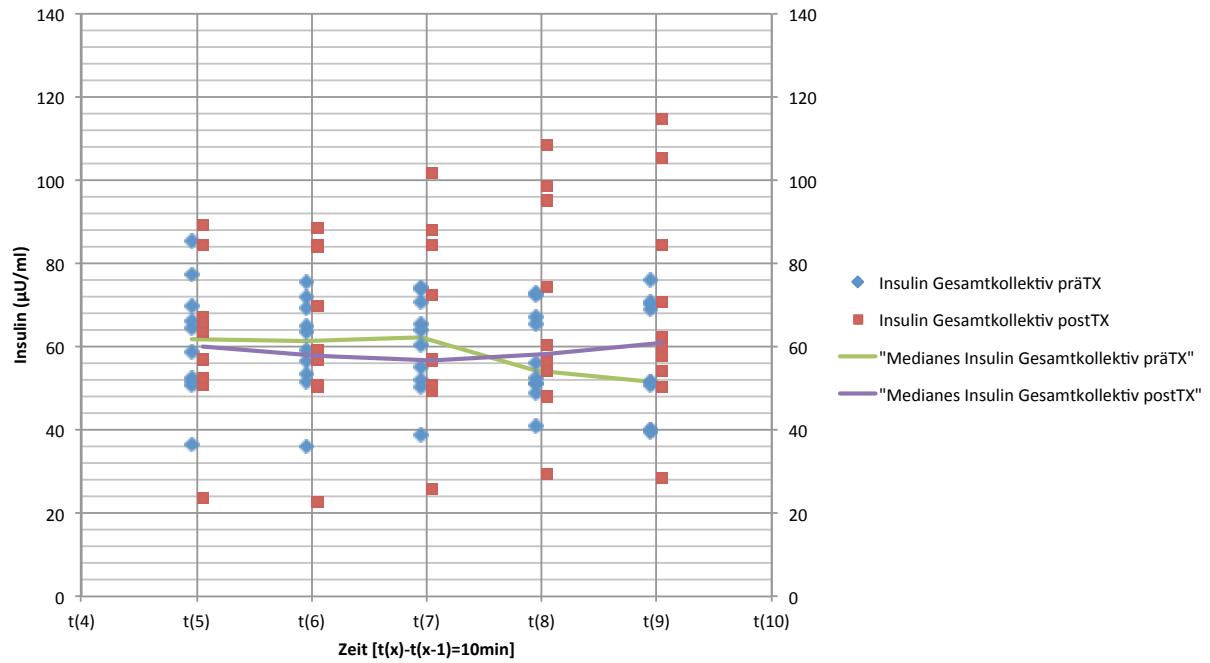


Abb. 3: Insulinspiegel ( $\mu\text{U/ml}$ ) während der 40-minütigen Auswertungsphase, Gesamtkollektiv, präTx und postTx im Vergleich

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, zeigten die Insulinkonzentrationen im 40-minütigen Untersuchungszeitraum (der sogenannten „steady-state“-Phase =  $t(5)$ – $t(9)$ ) für alle Patienten die gewünschten konstanten Spiegel (Mediane präTx 51,6–62,1  $\mu\text{U/ml}$ , postTx 56,7–61,1  $\mu\text{U/ml}$ ).

### 5.3.3 C-Peptid im Gesamtkollektiv, präTx/postTx

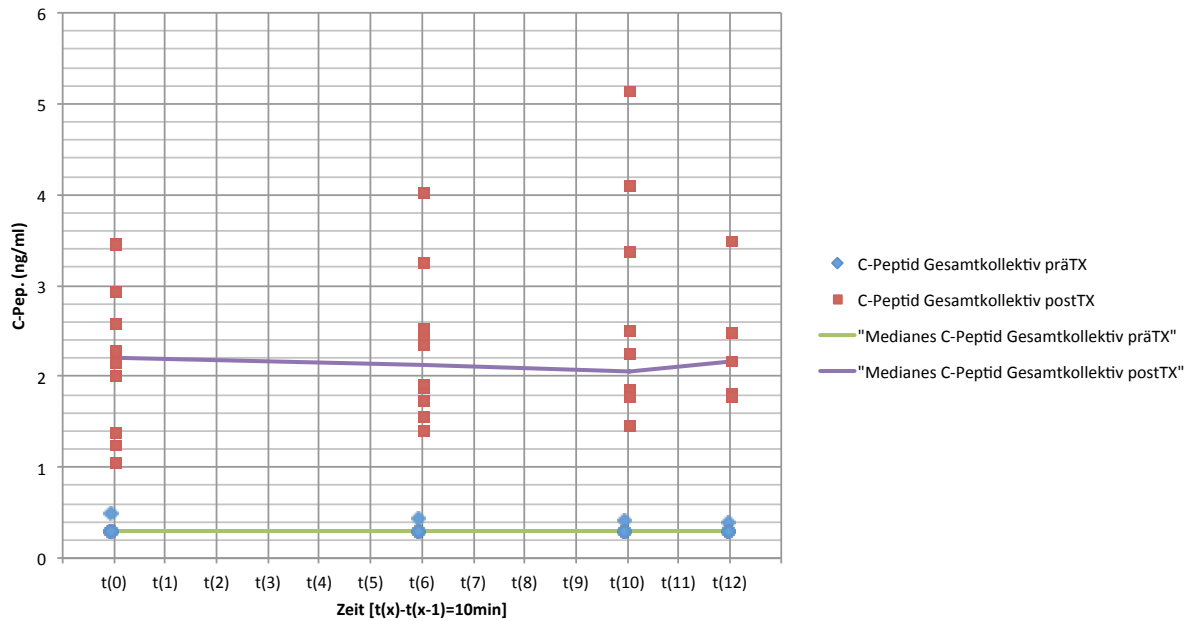


Abb. 4: C-Peptid-Spiegel (ng/ml), Gesamtkollektiv, präTx und postTx im Vergleich (Wegen der nur alle 60 Minuten durchgeführten C-Peptid-Kontrolle wird hier der gesamte Untersuchungszeitraum abgebildet.)

Wie bei Typ-1-Diabetikern zu erwarten, lagen die Mediane der C-Peptid-Werte in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) präTx bei fast allen Patienten im nicht messbaren Bereich. (Ein Patient wies einen Spiegel von 0,49 ng/ml als Zeichen einer noch gering vorhandenen endogenen Insulinproduktion auf.) PostTx lagen die Mediane der C-Peptid-Spiegel in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) bei 2,1–2,2 ng/ml (Referenzbereich für Nüchtern-C-Peptid: 1–3,5 ng/ml, Abb. 4).



## 5.4 Messwerte des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes: Glucoseinfusionsrate

### 5.4.1 Verlauf der Glucoseinfusionsrate Gesamtkollektiv, präTx/postTx

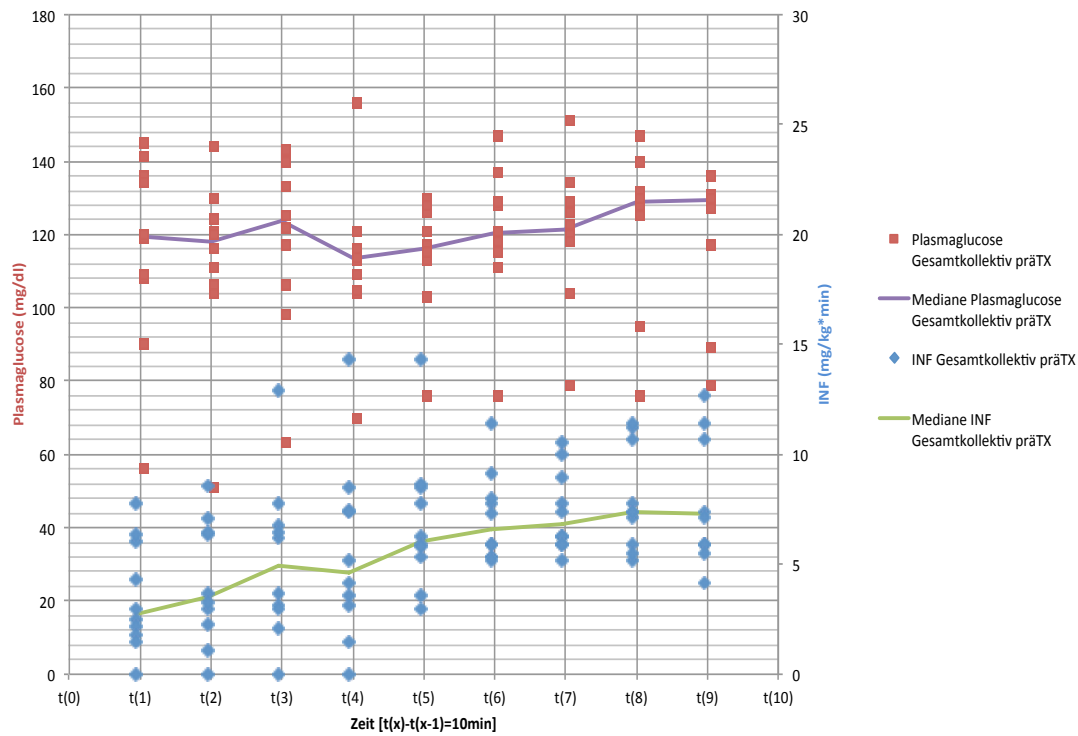


Abb. 5: Plasmaglukosekonzentration (mg/dl) und INF (mg/kg × min) während des euglykämischen Clamp-Testes im Verlauf, Gesamtkollektiv, präTx

PräTx waren initial über einen längeren Zeitraum steigende INF zur Aufrechterhaltung des BZ-Zielwertes bei konstanter Insulininfusion erforderlich, bis die „steady-state“-Phase erreicht wurde. Der Median der INF lag in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) zwischen 6,1 und 7,4 mg/kg × min (Abb. 5).

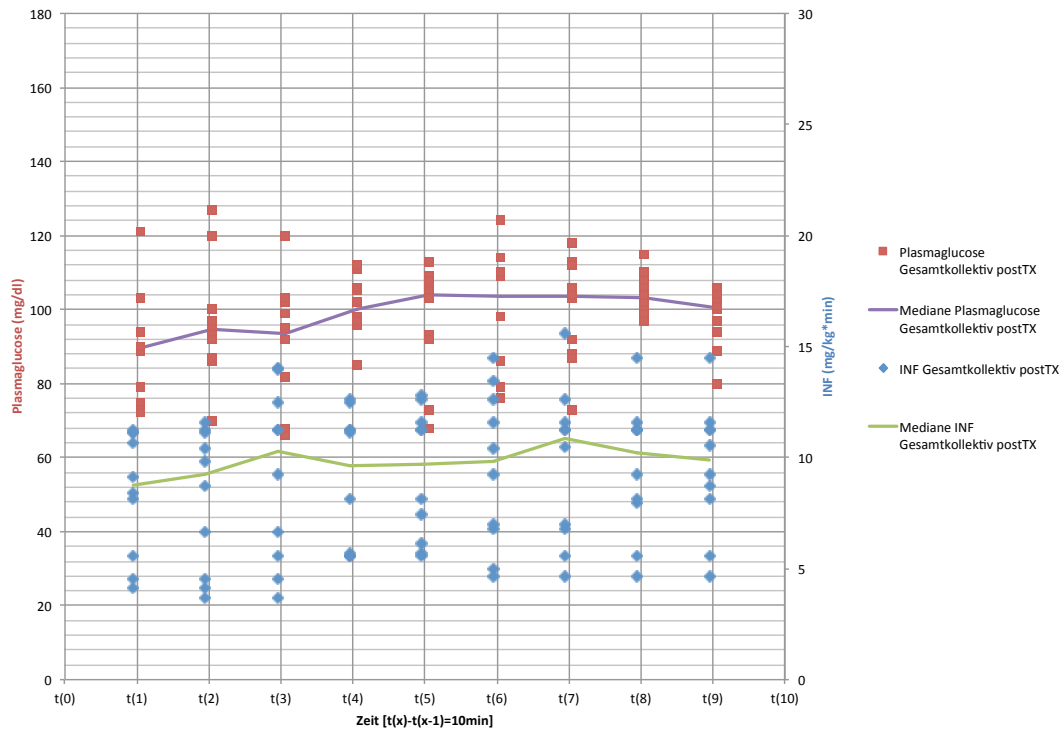


Abb. 6: Plasmaglucosekonzentration (mg/dl) und INF (mg/kg × min) während des euglykämischen Clamp-Testes im Verlauf, Gesamtkollektiv, postTx

PostTx konnte relativ schnell eine konstante INF appliziert werden, sodass der „steady-state“-Bereich wesentlich schneller als präTx erreicht wurde. Der Median der INF lag in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) zwischen 9,7 und 10,9 mg/kg × min (Abb. 6).

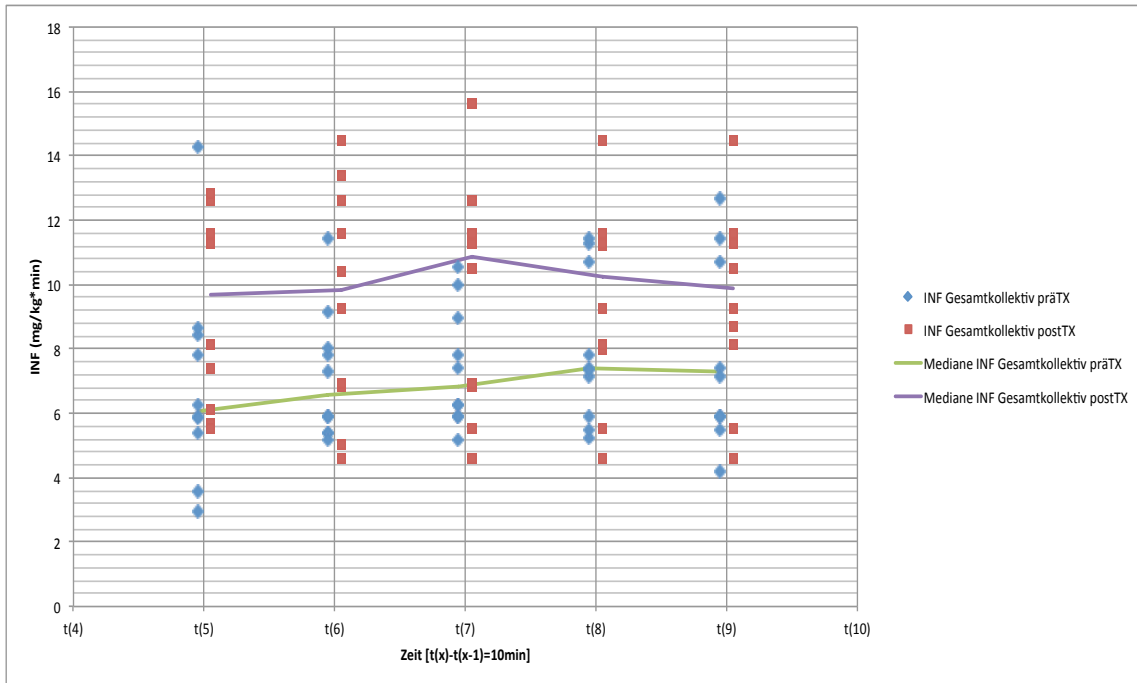


Abb. 7: INF (mg/kg × min) während der 40-minütigen Auswertungsphase (t(5)–t(9)), Gesamtkollektiv, präTx und postTx im Vergleich

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs lagen die Mediane der INF in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) präTx zwischen 6,1 und 7,4 mg/kg × min und postTx zwischen 9,7 und 10,9 mg/kg × min (Abb. 7).

#### 5.4.2 Verlauf der Glucoseinfusionsrate präTx/postTx, Vergleich zwischen der Gruppe PRED und der Gruppe TM

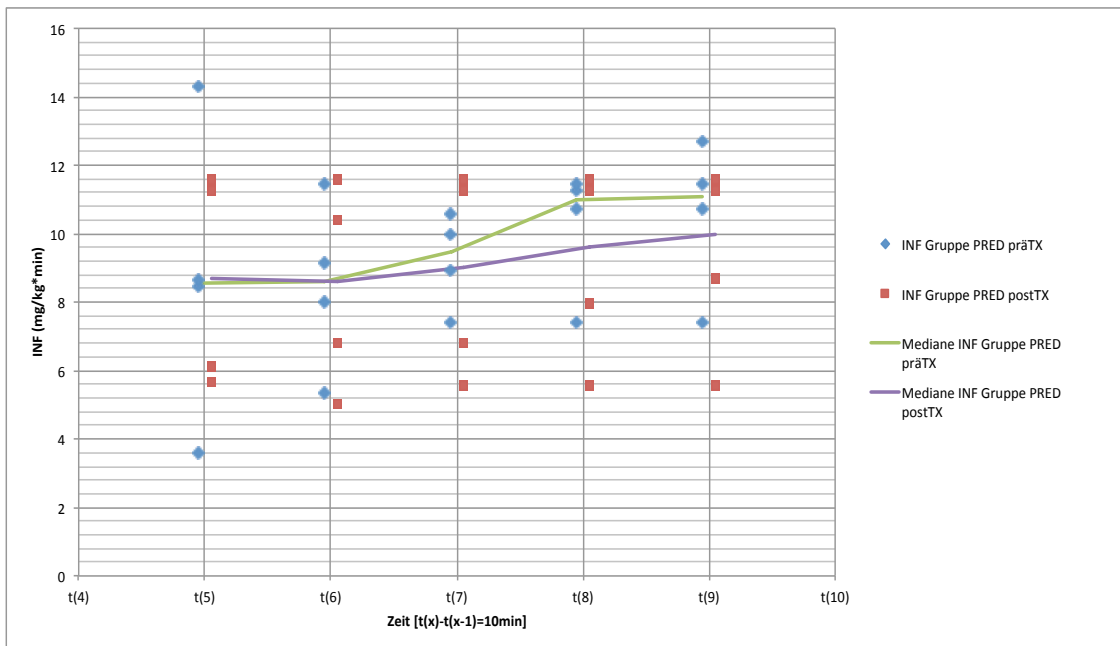


Abb. 8: INF (mg/kg × min) während der 40-minütigen Auswertungsphase (t(5)–t(9)), Gruppe PRED, präTx und postTx im Vergleich

Bei separater Betrachtung der Gruppe PRED lagen die Mediane der INF in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) präTx zwischen 8,6 und 11,1 mg/kg × min und postTx zwischen 8,6 und 9,98 mg/kg × min (Abb. 8).

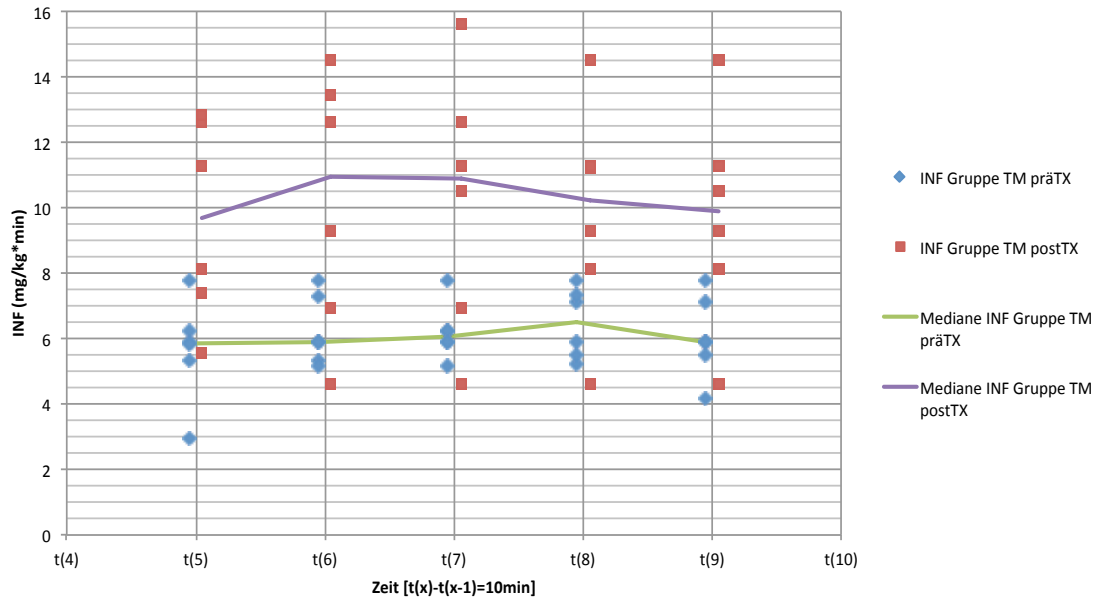


Abb. 9: INF (mg/kg × min) während der 40-minütigen Auswertungsphase (t(5)–t(9)), Gruppe TM, präTx und postTx im Vergleich

Bei separater Betrachtung der Gruppe TM lagen die Mediane der INF in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) präTx zwischen 5,9 und 6,5 mg/kg × min und postTx zwischen 9,7 und 10,95 mg/kg × min (Abb. 9).

## 5.5 Messwerte des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes: Glucosemetabolisierung

### 5.5.1 Glucosemetabolisierung im Gesamtkollektiv, präTx/postTx

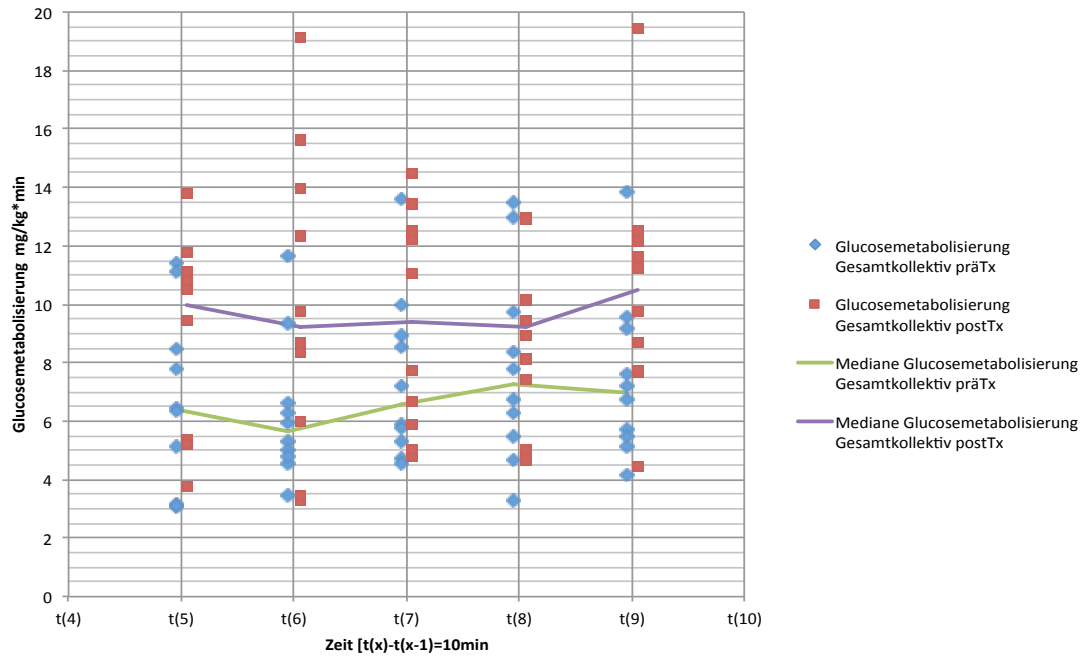


Abb. 10: Glucosemetabolisierungsrate (mg/kg × min) während der 40-minütigen Auswertungsphase (t(5)–t(9)), Gesamtkollektiv, präTx und postTx im Vergleich

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs lagen die Mediane der Glucosemetabolisierungsraten in der auszuwertenden „steady-state“-Phase (t(5)–t(9)) präTx zwischen 5,6 und 7,3 mg/kg × min und postTx zwischen 9,2 und 10,5 mg/kg × min (Abb. 10).

### 5.5.2 Glucosemetabolisierung präTx/postTx: Vergleich zwischen Gruppe PRED und Gruppe TM

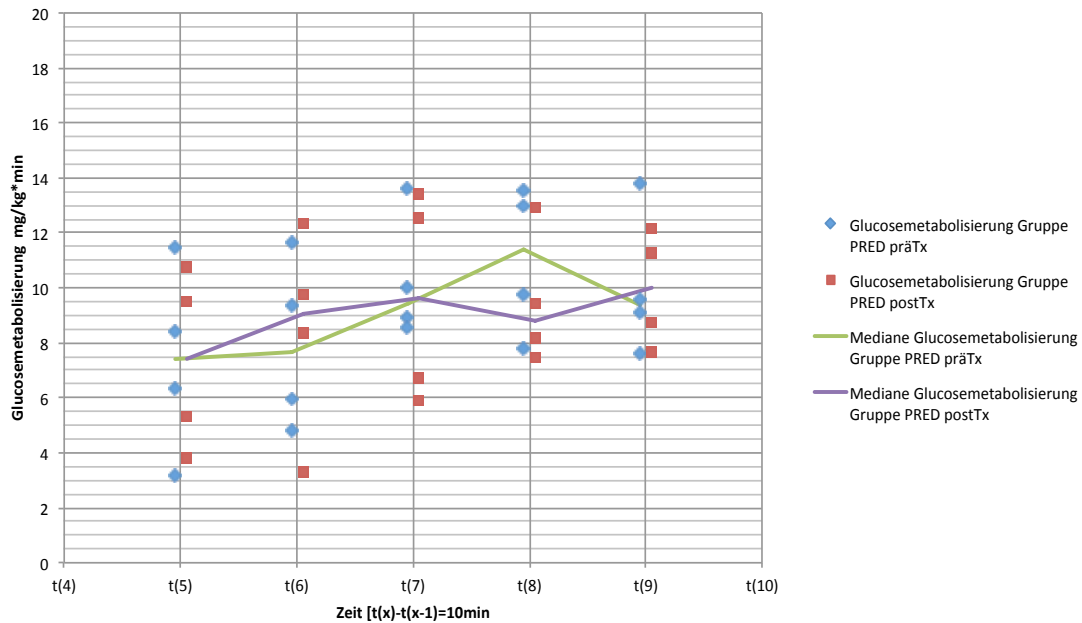


Abb. 11: Glucosemetabolisierungsrate ( $\text{mg/kg} \times \text{min}$ ) während der 40-minütigen Auswertungsphase ( $t(5)$ – $t(9)$ ), Gruppe PRED, präTx und postTx im Vergleich

Bei separater Betrachtung der Gruppe PRED lagen die Mediane der Glucosemetabolisierungsraten in der auszuwertenden „steady-state“-Phase ( $t(5)$ – $t(9)$ ) präTx zwischen 7,4 und 11,4  $\text{mg/kg} \times \text{min}$  und postTx zwischen 7,4 und 9,98  $\text{mg/kg} \times \text{min}$  (Abb. 11). Tendenziell zeigte sich nach NPTx eine leicht geringere Glucosemetabolisierungsrate.

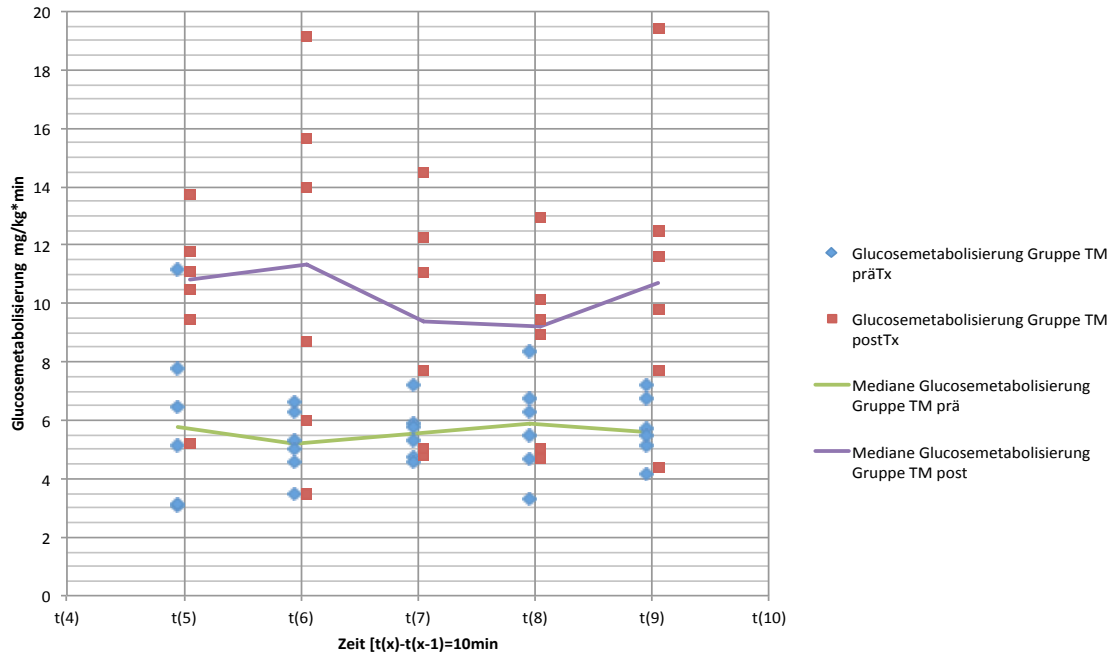


Abb. 12: Glucosemetabolisierungsrate ( $\text{mg/kg} \times \text{min}$ ) während der 40-minütigen Auswertungsphase ( $t(5)$ – $t(9)$ ), Gruppe TM, präTx und postTx im Vergleich

Bei separater Betrachtung der Gruppe TM lagen die Mediane der Glucosemetabolisierungsraten in der auszuwertenden „steady-state“-Phase ( $t(5)$ – $t(9)$ ) präTx zwischen 5,2 und 5,9  $\text{mg/kg} \times \text{min}$  und postTx zwischen 9,2 und 11,3  $\text{mg/kg} \times \text{min}$  (Abb. 12). Bei allen Patienten besserte sich die Glucosemetabolisierung nach NPTx.



## 6 Diskussion

### 6.1 Ursachen der Transplantatdysfunktion und euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Technik

Nach Diakoff (2008) kann die Funktion des Pankreastransplantates wie folgt beeinträchtigt werden:

1. Frühe postoperative Probleme: z. B. Konservierungsschaden, PTx-Thrombose, akute Rejektion, Pankreatitis
2. Im Langzeitverlauf: Betazelluntergang durch chronische Rejektion, Pankreatitis, Wiederauftreten von Typ-1-Diabetes, Toxizität durch Immunsuppressiva
3. IR: lange bestehender Typ-1-Diabetes, Niereninsuffizienz, (chronische) Infektion, immunsuppressive Therapie
4. PostTx-Diabetes

Durch den Einsatz des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes sollten Probleme, die partiell zur Dysfunktion des Pankreastransplantates führen könnten, frühzeitig detektiert oder die Ursachen bereits bestehender PTx-Dysfunktionen geklärt werden. Die Clamp-Technik ist der Goldstandard zur Feststellung des Bestehens einer IR, die bei einer gestörten Glucosehomöostase eine wichtige Rolle spielen kann (Diakoff 2008, DeFronzo 1979, Akinmoku 1992).

Bei der Interpretation der retrospektiv erhobenen Patientendaten in Bezug auf die Insulinsensitivität kann die periphere Insulinsensitivität gut beurteilt werden. Die Glucogenolyse in der Leber wird während des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes fast vollständig supprimiert. Um eine hepatische von einer peripheren IR sicher differenzieren zu können, ist der Einsatz radioaktiv markierter Glucose notwendig, der für die Beurteilung unserer Fragestellung unverhältnismäßig gewesen wäre (DeFronzo 1978).

### 6.2 Insulinresistenz im Allgemeinen

Beim Bestehen einer IR besteht ein reduziertes Ansprechen der Körperzellen auf Insulin. Dabei sind die wichtigsten Zielgewebe der Insulinwirkung der Skelettmuskel, die Leber und das Fettgewebe. Die quantitativ führende Rolle bei der postprandialen Glucoseverwertung spielt die IR des Skelettmuskels (z. B. Häring 2011).

Adipositas und IR sind wichtige Faktoren der Pathogenese von Typ-2-Diabetes mellitus und weiteren damit assoziierten metabolischen und vaskulären Störungen wie Dyslipidämie und arteriellem Hypertonus. Beim gemeinsamen Auftreten dieser Erkrankungen spricht man von einem metabolischen Syndrom. Dieses ist mit einer sehr hohen kardiovaskulären Komplikations- und Mortalitätsrate vergesellschaftet (Adams 2006, Kaur 2014).

Fettzellen sind endokrin aktiv und sezernieren verschiedene Faktoren wie z. B. Adiponektin, IL-6, Leptin, Tumornekrosefaktor-alpha und Resistin. Dadurch beeinflussen sie maßgeblich den Energiestoffwechsel und die Insulinsensitivität, was wiederum den Zusammenhang zwischen erhöhtem KG und IR erklärt (Fasshauer 2004, Ouchi 2011).

Für die Entwicklung einer IR mit gestörter Glucosetoleranz oder manifestem Typ-2-Diabetes mellitus spielen unter anderem auch diabetogen wirkende Medikamente (z. B. Steroide) und Krankheiten mit einer Überproduktion kontrainsulinärer Hormone eine Rolle (Mazziotti 2011, Katznelson 2011, Hecking 2013).

Eine chronische Niereninsuffizienz ist ebenfalls häufig mit einer IR assoziiert (Liao 2012, Cheng 2012, Bailey 2006). Auch bei nicht diabetischen Patienten steigert eine bestehende IR das Risiko, eine chronische Niereninsuffizienz zu entwickeln (Liao 2012, DeFronzo 1989). Bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz stellt die IR einen unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar (Liao 2012).

Die Ätiologie der IR bei chronischer Niereninsuffizienz ist laut Liao und Cheng multifaktoriell bedingt und mit einem komplexen Netzwerk unter anderem aus chronischer Inflammation, oxidativem Stress, Vitamin-D-Mangel, Anämie und Unterernährung assoziiert. Die dadurch ausgelösten Effekte führen zu einem Postrezeptordefekt, wobei hier eine Unterdrückung der Insulinrezeptor-Phosphoinositol-3-Kinase-Aktivität angenommen wird (Liao 2012, Cheng 2012, Bailey 2006).

Daher ist auch bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz häufig eine abgeschwächte Insulinwirkung nachweisbar (Liao 2012, Luzi 1990, Hother-Nielsen 1987). Interessanterweise sinkt bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz von Diabetikern durch die reduzierte renale Insulin-clearance der Insulinbedarf, obwohl die IR bestehen bleibt und mit der Erkrankungsdauer sogar zunehmen kann. Eine adäquate Hämodialyse/Peritonealdialyse kann die bestehende IR in einigen Fällen reduzieren (Kobayashi 2000, Mak 1996).

Im Allgemeinen ist die IR durch eine Reduktion der Kalorienzufuhr und durch verstärkte körperliche Aktivität positiv beeinflussbar (Häring 2011, Liao 2012, Schenk 2009).

### **6.3 Posttransplantations-Diabetes nach NPTx**

Das Auftreten von PostTx-Diabetes kann zu ernsten (kardiovaskulären) Komplikationen führen und ist mit einem signifikant reduzierten Patienten- und Transplantatüberleben assoziiert (Hecking 2013, Valderhaug 2012, Cosio 2002, Bäckmann 2004, Prokai 2012).

Die Inzidenz von PostTx-Diabetes schwankt in älteren Untersuchungen zwischen 2 und 50 %, was vermutlich an einer nicht eindeutigen Definition dieser Störung liegt (Montori 2002).

Neuere Publikationen geben eine kumulative Inzidenz von 15–30 % für das erste Jahr nach einer NTx an und schätzen, dass die Inzidenz von PostTx-Diabetes in den folgenden Jahren um 4–6 % pro Jahr zunimmt (Davidson 2003, Chakkerla 2013, Hecking 2013).

Die Entwicklung von PostTx-Diabetes wird zum einen durch beeinflussbare Faktoren wie Gewicht oder immunsuppressives Regime, zum anderen aber auch durch gegebene Faktoren wie z. B. Alter > 40, Ethnie (größere Inzidenz bei afrikanischer, südamerikanischer oder asiatischer Abstammung), positive Familienanamnese in Bezug auf Diabetes mellitus, Hepatitis-C-Infektion und Grad der HLA-Inkompatibilität mit dem Organspender begünstigt. Immunsuppressiva wie Corticosteroide und Calcineurininhibitoren scheinen dabei häufiger PostTx-Diabetes zu induzieren (Davidson 2003, Montori 2002, Vincenti 2007, Prokai 2012, Hecking 2012, 2013).

Andere Immunsuppressiva, z. B. Azathioprin oder MMF, erweisen sich hingegen als stoffwechselneutral (Kasiske 2003).

2003 formulierte ein Expertenkomitee die internationalen Konsensus-Leitlinien für neu aufgetretenen Diabetes mellitus postTx (Davidson 2003). Die vorgestellte Definition basiert auf den Kriterien der ADA, der WHO, der IDF und des ACE.

Nach heutigem Erkenntnisstand ist PostTx-Diabetes durch zwei wesentliche Defekte geprägt (z. B. Hecking 2013):

1. IR am Gewebe oder Muskel und
2. mangelnde Insulinsekretion der pankreatischen Betazelle

Das Auftreten von PostTx-Diabetes ist in vielen Fällen durch eine vorübergehende prophylaktische Insulingabe zu verhindern (Hecking 2012). Hat sich jedoch PostTx-Diabetes

manifestiert, sollte er unverzüglich konsequent behandelt werden (Hecking 2013, Lalau 2015).

### 6.3.1 Steroide

Glucokortikoide werden in der Nebennierenrinde physiologisch unter der Kontrolle des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems gebildet. Sie dienen als Stresshormone und weisen multiple metabolische, kardiovaskuläre und immunologische Funktionen auf.

Allerdings wirken sie in pharmakologischer Konzentration durch die Induktion antiinflammatorischer Zytokine und die Apoptose von T-Lymphozyten einerseits immunmodulierend. Inflammatorische Zytokine werden inhibiert (Ferris 2012). Andererseits zeigen sich Nebenwirkungen wie z. B. eine erhöhte Infektanfälligkeit, Muskel- und Hautatrophie, Osteoporose, Kataraktbildung, arterielle Hypertonie, Flüssigkeitsretention, psychiatrische Erkrankungen, Ulcus ventriculi oder duodeni und diverse Effekte auf den Metabolismus wie z. B. Stammfettsucht, Steatosis hepatis, Hyperlipidämie, gestörte Glucosetoleranz und IR (Ferris 2012, van Raalte 2014).

Die steroidinduzierte IR ist ein bekanntes Phänomen. Bereits 1982 beschrieb Rizza, dass eine steroidinduzierte IR in einer herabgesetzten hepatischen und extrahepatischen Insulinsensitivität begründet liege, wobei er einen glucokortikoidinduzierten Postrezeptordefekt annahm (Rizza 1982).

Glucokortikoide wirken durch die Bindung an den intrazellulären Glucokortikoidrezeptor. Dieser Hormonrezeptorkomplex reguliert im Zellkern die Zielgenexpression. Die antiinflammatorischen Effekte werden dabei meist durch Transrepression der Zielgene, die metabolischen Effekte durch Transaktivierung von Genen reguliert (Schäcke 2002, 2007).

In der Leber verstärken Glucokortikoide durch eine spezifische Expression von Schlüsselenzymen besonders die hepatische Gluconeogenese, aber auch die Glucogenolyse, sodass es zu einer glucokortikoidinduzierten Hyperglykämie kommt (Bollen 1998, Jin 2004, Vander Kooi 2005) Der genaue Mechanismus der glucokortikoidinduzierten hepatischen IR ist allerdings nicht abschließend geklärt (Rooney 1993, van Raalte 2011).

Auch in der Skelettmuskulatur kann eine IR beobachtet werden: Zum einen kommt es zu einer reduzierten Glucoseaufnahme durch eine Muskelatrophie (Khaleeli 1983), zum anderen wird der insulinregulierte Metabolismus beeinflusst. So konnten z. B. im Rattenversuch durch eine glucokortikoidinduzierte Änderung im Ablauf der Insulinsignalkaskade eine gestörte Glucoseaufnahme und Glucogensynthese der Skelettmuskulatur nachgewiesen werden

(Ruzzin 2005). Glucokortikoide beeinflussen die Phosphorylierung von Proteinen der Insulinkaskade und führen auch zu einer vermehrten Lipo- und Proteolyse. Beide Effekte können sich hemmend auf die insulinbedingte Glucoseaufnahme auswirken (Short 2009, Krebs 2002, Perseghin 2003).

Des Weiteren können Glucokortikoide die Glucoseaufnahme durch die Störung einer insulinbedingten Förderung der kapillaren Durchblutung im Skelettmuskel beeinträchtigen. Durch Insulin wird eine Stickstoffmonoxidfreisetzung durch die Endothelzellen gefördert, und es kommt zu einer Vasodilatation. Dadurch vergrößert sich die Endotheloberfläche, und ein verstärkter Nährstoffaustausch ist möglich. Die insulinbedingten Veränderungen in Bezug auf das Gefäßsystem tragen signifikant zu einer verstärkten Glucoseaufnahme bei. Hohe Prednisolon-Dosen reduzieren den kapillaren Austausch im Skelettmuskel (Barrett 2009, Kubota 2011, van Raalte 2013).

Eine längerfristige Glucokortikoidtherapie führt zu einer Vermehrung des viszeralen Fettgewebes und zu einer Leberverfettung. Gleichzeitig kommt es zu einer Reduktion der Fettablagerung im Subkutangewebe und im peripheren Muskelgewebe (Ibrahim 2010). Wie bereits erwähnt, bewirkt Prednisolon dosisabhängig eine verschlechterte insulinbedingte Unterdrückung der Lipolyse, sodass bei Hyperinsulinämie ein erhöhter Fettsäurespiegel nachweisbar ist (van Raalte 2011).

Glucokortikoide können nicht nur die IR, sondern auch die Insulinsekretion beeinflussen.

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass mehrere Mechanismen der Insulinsekretion durch Glucokortikoide unterdrückt werden, unter anderem die Glucoseaufnahme und die Oxidation, die Membrandepolarisation und die calciuminduzierte Insulinausschüttung. Durch diese kombinierte Wirkung reduzieren Glucokortikoide die glucosestimulierte Insulinsekretion (van Raalte 2009). Darüber hinaus reduzieren sie die Insulinbiosynthese und induzieren eine Betazellapoptose (Ranta 2006). Dies ist unter anderem durch eine Anhäufung fehlgeleiteter Proteine im endoplasmatischen Retikulum bedingt, das für die Proteinsynthese (z. B. des Insulins) verantwortlich ist (Linssen 2011).

Auch in vivo führen hoch dosierte Glucokortikoidgaben zu einer reduzierten Insulinsekretion. Während standardisierter Testmahlzeiten unter Glucokortikoidmedikation zeigen sich eine verschlechterte Betazellfunktion und eine Reduktion der glucoseabhängigen, aber auch der unabhängigen Insulinsekretion (van Raalte 2010, 2013). Diese Effekte sind unter anderem von der Dauer der Glucokortikoidbehandlung abhängig.

Die Applikation von Glucokortikoiden führt aber nicht zwangsläufig zu einer reduzierten Insulinsekretion. So wurden von mehreren Autoren erhöhte Nüchterninsulinspiegel und eine verstärkte Insulinsekretion nach oralen oder intravenösen Stimulationstests beschrieben, wenn die Glucokortikoidtherapie zu einer IR geführt hatte (Henriksen 1999, Larsson 1999, van Raalte 2010, 2013, Hansen 2010, 2012).

Diese gesteigerte Betazellantwort ist eher der Ausdruck einer Kompensation der glucokortikoidinduzierten IR und weniger der einer gebesserten Betazellfunktion.

Zur besseren Übersicht sind in Tabelle 3 die Wirkungen einer Glucokortikoidtherapie auf verschiedene Zielstrukturen aufgelistet.

Leber	Postprandiale Hyperglykämie, schlechtere Unterdrückung der Gluconeogenese
Skelettmuskel	Geringere Glucoseaufnahme
Fettzellen	Geringere Hemmung der Lipolyse, steigende Fettsäurespiegel
Betazellen	Reduzierte basale Insulinsekretion, reduzierte glucosestimulierte Insulinsekretion

Tabelle 3: Metabolische Effekte einer Glucokortikoidtherapie, modifiziert nach van Raalte (2014)

Aus dem Erörterten leitet sich die Forderung nach einer steroidfreien Immunsuppression ab. Diese Frage wird jedoch kontrovers diskutiert, da es bisher keinen Marker gibt, der zuverlässig vorhersagen kann, welche transplantierten Patienten ohne Steroidmedikation auskommen und welche eine steroidhaltige Therapie benötigen.

Rike et al. wiesen auf die Wichtigkeit einer möglichst niedrig dosierten oder steroidfreien Immunsuppression bei nierentransplantierten Patienten hin, nachdem sie signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse und ein verstärktes Auftreten metabolischer Syndrome bei dauerhafter Steroideinnahme beobachtet hatten (Rike 2008).

Aus diesem Grund sind die Vorteile niedrig dosierter oder steroidfreier Protokolle nach NPTx bereits seit längerer Zeit gut belegt und medizinischer Standard (Kahl 2004, Egidi 2005).

### 6.3.2 Calcineurininhibitoren

Calcineurininhibitoren werden wegen ihrer hochpotenten immunsuppressiven Wirkung in der Tx-Medizin angewandt. Für den klinischen Gebrauch stehen vor allem Tacrolimus und Ciclosporin A zur Verfügung. Calcineurininhibitoren sind als Immunsuppressiva nur bedingt in der Lage, die autoimmune Reaktion gegen Inselzellen zu unterdrücken, sodass bei

genetisch prädisponierten Patienten auch unter Calcineurininhibitorthherapie und nach erfolgreicher NPTx eine erneute Zerstörung der Inselzellen auftreten kann (van Duijnhoven 2001).

Tacrolimus wie auch Ciclosporin A bewirkt die Blockierung einer antigen stimulierten Genexpression. Durch die Inhibition von Calcineurin kommt es zu einer Unterdrückung der Transkription und einer Freisetzung von Zytokinen, insbesondere von IL-2 (Rangel 2014).

Eine wesentliche Nebenwirkung von Calcineurininhibitoren ist deren potenziell diabetogene Wirkung. So beschrieben z. B. Helmchen et al. (1984) im Rattenversuch eine betazelltoxische Wirkung von Ciclosporin A. Auch für Tacrolimus wurde bereits zu einem frühen Zeitpunkt in klinischen Studien eine diabetogene Wirkung nachgewiesen (U. S. Multicenter FK 506 Liver Study Group 1994, European FK 506 Multicenter Liver Study Group 1994). Als mögliche Mechanismen werden unter anderem eine Induktion der Betazellapoptose (Drachenberg 1999), eine Reduktion der Insulinexozytose (Donelan 2002) und eine Reduktion der Transkription des Insulingens diskutiert (Lawrence 2001). Allerdings üben Calcineurininhibitoren ihre diabetogene Wirkung nicht nur durch Betazelltoxizität, sondern auch durch die Zunahme einer IR aus (z. B. Legendre 2001).

Beim Auftreten einer diabetogenen Stoffwechsellage nach PTx darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass hierfür neben der Calcineurininhibitorthherapie auch andere Einflussfaktoren wie z. B. die Länge der Ischämiezeit verantwortlich sein können (Nankivell 1996, Ishizuka 1993).

Beim Vergleich der Diabetogenität von Tacrolimus mit der von Ciclosporin A kam die überwiegende Anzahl der Studien zu dem Schluss, dass Tacrolimus eine höhere diabetogene Potenz besitzt (z. B. Vincenti 2007, Rodriguez-Rodriguez 2008). Der diabetogene Effekt der beiden Calcineurininhibitoren ist allerdings dosisabhängig. So führen hohe Tacrolimuskonzentrationen ( $> 15$  ng/ml) im ersten Monat postTx in Kombination mit einem erhöhten BMI zu einem signifikant erhöhten Risiko einer gestörten Glucosehomöostase und dem Auftreten von PostTx-Diabetes (Maes 2001). Niedrig dosierte Tacrolimustherapien sind hingegen mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens von PostTx-Diabetes vergesellschaftet (Chan 2012).

Beim Vergleich der Toxizität der beiden Calcineurininhibitoren konnte festgestellt werden, dass sechs Monate nach NTx bei euglykämischer Stoffwechsellage und einem Tacrolimusspiegel von 7–10 ng/ml oder einem Ciclosporinspiegel von 100–150 ng/ml keine

signifikanten Unterschiede in der IR oder der Insulinsekretionskapazität nachweisbar waren (van Duijnhoven 2001, 2002).

Bei PostTx-Diabetes unter einer Tacrolimustherapie kann es allerdings nach Umsetzung auf Ciclosporin A zu einer längerfristigen Remission bei einer deutlich verbesserten Glucosehomöostase kommen (Ghisdal 2008, Berweck 1998).

Da Ciclosporin A jedoch mit einem geringeren Pankreastransplantatüberleben assoziiert ist, wird es bei Pankreastransplantierten seltener eingesetzt (Gruessner 2011, Saudek 2005).

#### **6.4 Insulinresistenz/Insulinsensitivität im Vergleich vor und nach kombinierter NPTx**

Beeinflusst wird die Glucosehomöostase im Rahmen einer Organ-Tx allerdings nicht nur durch die immunsuppressive Therapie. So nimmt die IR nach einer NTx zwar in der Regel zu; sie kann jedoch auch unverändert bleiben oder sogar abnehmen (Pendón-Ruiz de Mier 2015, Chen 2015, Tokodai 2014, Hecking 2012, 2013, Nicoletto 2012, Smets 1998, Cottrell 1996, Luzi 1990).

Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Voraussetzungen bei den transplantierten Patienten (z. B. Diabetikern versus Nichtdiabetikern, normalgewichtig versus übergewichtig, genetischer Disposition, vorherigen Tx und anderen), zum anderen an den unterschiedlichen Therapieschemata, die postTx zum Einsatz kommen, und sicherlich auch an weiteren, noch unbekanntem Faktoren (Liao 2012, Bergrem 2009, Prokai 2012, Hecking 2012, 2013).

Für den Spezialfall der kombinierten NPTx von Typ-1-Diabetikern wies Luzi (1990) eine abnehmende IR nach erfolgreicher Tx nach.

Anhand des euglykämisch-hyperinsulinämischen Clamp-Testes konnte er eine abnehmende periphere IR bei Typ-1-Diabetikern nach NPTx trotz einer Dreifachkombination (Azathioprin, Ciclosporin A und Prednisolon) im Vergleich zu urämischen Typ-1-Diabetikern nachweisen. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe kam es jedoch nicht zu einer Normalisierung der IR. Die weiterhin bestehende IR nach NPTx war nach Meinung der Arbeitsgruppe der hohen Prednisolon -Einnahme von 10 mg/d geschuldet (Luzi 1990).

Cottrell (1996) bestätigte anhand der Minimal-Model-Methode die Normalisierung der Insulinsensitivität 24–48 Monate nach kombinierter NPTx. Die kurzfristig nach NPTx beobachtete deutliche Reduktion der Insulinsensitivität lastete er vor allem den bei Beginn notwendigen hohen Prednisolon-Dosen an.



Beim Vergleich zwischen Typ-1-Diabetikern mit NPTx und solchen mit alleiniger PTx zeigte sich bei Lauria et al. (2010) kein signifikanter Unterschied in der mit HOMA ermittelten IR, wobei die Patienten mit kombinierter NPTx allerdings eine bessere Nierenfunktion (Krea 1,2 mg/dl) als die Patienten mit alleiniger PTx (Krea 1,8 mg/dl) aufwiesen.

Smets (1998) wies hingegen eine erhöhte IR bei kombiniert nieren- und pankreastransplantierten Patienten im Vergleich zu nicht diabetischen, „nur“ nierentransplantierten Patienten nach. Die IR wurde mit der CIGMA-Methode bestimmt. Die erhöhte IR lastete er vor allem der bereits vor NPTx bestehenden diabetischen Stoffwechsellage und der durch die systemische Drainage des endogenen Pankreassekretes vorherrschenden Hyperinsulinämie an.

Unsere Patienten wiesen präoperativ eine reduzierte Insulinsensitivität auf. Postoperativ zeigte sich hingegen eine normalisierte Glucoseutilisation (Median präoperativ 5,6–7,3 mg/kg × min versus postoperativ 9,2–10,5 mg/kg × min; Normbereich: > 7,8 mg/kg × min).

Da die Patienten unterschiedliche immunsuppressive Therapieschemata erhielten, wurden sie in zwei Gruppen aufgeteilt: zum einen in die Patientengruppe PRED mit einer Steroidtherapie, zum anderen in die Patientengruppe TM mit einem steroidfreien Protokoll.

In der Gruppe PRED (immunsuppressive Therapie: Prednisolon, Tacrolimus/Ciclosporin A, MMF) gab es keinen Unterschied in der Insulinsensitivität vor und nach NPTx (Glucosemetabolisierungsrate: 7,4–11,4 mg/kg × min [präTx] bzw. 7,4–9,98 mg/kg × min [postTx]).

Allerdings wurde kein einheitliches Protokoll in Bezug auf die Prednisolon-Dosen und die Calcineurininhibitoren (Tacrolimus/Ciclosporin A) eingehalten. Bei genauer Betrachtung der Daten hat man den Eindruck, dass die Insulinsensitivität nach NPTx unter einer täglichen Einnahme von 5 mg Prednisolon geringer sein könnte als unter einer von 2,5 mg. Diese Beobachtung wurde auch von Liao (2012) beschrieben, der eine Abhängigkeit der Prednisolon-Dosis von der Insulinsensitivität sah.

Als positiver Effekt ist bei unseren Patienten der Gruppe PRED anzumerken, dass nach NPTx zwar einerseits keine Besserung der Insulinsensitivität beobachtet wurde, andererseits die von vielen Autoren (Pendón-Ruiz de Mier 2015, Chen 2015, Tokodai 2014, Hecking 2012, 2013, Nicoletto 2012) berichtete deutliche Verschlechterung der Insulinsensitivität/Resistenz unter einer Steroidtherapie postTx jedoch ausblieb.

Die Patienten der Gruppe TM erhielten ein steroidfreies Regime, bestehend aus Tacrolimus plus MMF. Bei diesen sechs Patienten bestand vor NPTx eine reduzierte Insulinsensitivität; nach NPTx konnte eine normale Glucoseutilisation nachgewiesen werden (von 5,2–5,9 mg/kg × min [präTx] auf 9,2–11,3 mg/kg × min [postTx]). Ein ähnliches Ergebnis wurde von Boots (2002) beschrieben. Er untersuchte 15 nicht diabetische, nierentransplantierte Patienten anhand eines intravenösen Glucosetoleranztestes vor und nach dem Absetzen der Steroide (10 mg Prednisolon) und zusätzlich nach der Reduktion der Tacrolimusdosis (Reduktion des Tacrolimusspiegels von 9,5 auf 6,4 ng/ml).

Nach dem Absetzen der Steroide besserten sich einige für eine IR sprechende Parameter (z. B. Nüchtern-C-Peptid und einige Fettstoffwechsellparameter). Nach zusätzlicher Senkung des Tacrolimusspiegels zeigte sich eine erhöhte Insulinsekretionskapazität; der Lipidstoffwechsel hingegen änderte sich nicht (Boots 2002).

Unsere Ergebnisse in der Gruppe der steroidfreien Patienten sprechen in erster Linie dafür, dass das Absetzen des Steroids zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität geführt hat. Über den Einfluss, den Tacrolimus bei unseren steroidfreien Patienten auf die Insulinsensitivität und die Insulinsekretion ausgeübt hat, lässt sich hingegen nur spekulieren. In der Literatur wird den Calcineurininhibitoren nicht nur durch die dosisabhängige Störung der Insulinsekretion, sondern auch durch die Zunahme der IR eine diabetogene Wirkung zugeschrieben (Legendre 2001, van Duijnhoven 2002, Dieterle 2007, Chen 2015).

Daher geht man davon aus, dass die negativen Effekte der IR und der Insulinsekretion umso geringer ausgeprägt sind, je stärker der Spiegel der Calcineurininhibitoren gesenkt werden kann. Da die Tacrolimusspiegel unserer steroidfreien Patienten zum Zeitpunkt der postoperativen Clamp-Untersuchung mit 3,9–6,3 ng/ml (Median 5,4 ng/ml) in einem relativ niedrigen Bereich (und sogar unter den von Boots beschriebenen Spiegeln) lagen, ist anzunehmen, dass die potenziell negativen Effekte von Tacrolimus auf die Glucosehomöostase bei unseren steroidfreien Patienten keine Rolle spielten.

Von den sechs Patienten der Gruppe TM wiesen vier eine terminale und zwei eine präterminale Niereninsuffizienz auf. Die mit einer präterminalen Niereninsuffizienz verbundene schlechtere Stoffwechsellage durch die fehlende Hämodialysepflichtigkeit vor NPTx könnte der Grund für die geringere Insulinsensitivität im Vergleich zur Gruppe PRED sein. In der Literatur wird darauf hingewiesen, dass eine adäquate Hämodialyse/Peritonealdialyse eine bestehende IR reduzieren kann (Masajtis-Zagajewska 2013, Kobayashi 2000, Mak 1996).

Bei einem Patienten der Gruppe TM fiel eine geringe Insulinsensitivität nicht nur vor, sondern auch nach NPTx auf. Er wies das älteste Tx-Alter (57 Jahre) auf. Ein höheres Tx-Alter begünstigt die Entwicklung von PostTx-Diabetes (Prokai 2012, Hecking 2012, 2013).

Zusammengefasst spielen daher bei Patienten nach NPTx neben der immunsuppressiven Therapie auch andere Einflussfaktoren in Bezug auf die Insulinsensitivität/IR eine große Rolle. Hier seien z. B. das Tx-Alter, der Grad der HLA-Inkompatibilität mit dem Organspender, der BMI oder das Vorliegen von (chronischen) Infektionen genannt (Davidson 2003, Montori 2002, Vincenti 2007, Prokai 2012, Hecking 2012, 2013).

Wenn man diese und mögliche weitere Faktoren berücksichtigt, die zu einer Störung der Glucosehomöostase führen können, ist die Clamp-Untersuchung eine gute Methode, um der Ursache dieser Störung auf den Grund zu gehen. Aufgrund des viel zu hohen Aufwands an Personal und Kosten, unserer zunehmenden klinischen Erfahrung und der Etablierung neuer Untersuchungstechniken (z. B. Biopsie des Pankreastransplantates) wurde die euglykämisch-hyperinsulinämische Clamp-Untersuchung aus dem sogenannten Standardprogramm zur Vorbereitung und Verlaufskontrolle von Patienten mit NPTx gestrichen. In Einzelfällen konnten wir jedoch durch den Nachweis der IR in der Clamp-Untersuchung und die Umstellung der Therapie (z. B. von Tacrolimus auf Ciclosporin A) eine Verbesserung der Glucosehomöostase erzielen (vgl. Berweck 1998).

## 7 Abkürzungen

ACE	American College of Endocrinology
ADA	American Diabetes Association
ATG	Antithymozytenglobulin
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
Chol	Cholesterin
CIGMA	Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment
GDH	Glucose-Dehydrogenase
GOD	Glucoseoxidase
HLA	Humane Leukozytenantigene
HOMA	Homeostatic Model Assessment
Hst	Harnstoff
ICA	Inselzellantikörper
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Insulineinheit
IL	Interleukin
INF	Glucoseinfusionsrate
IR	Insulinresistenz
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Krea	Kreatinin
M-Glucose	Metabolisierte Glucose
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
MTT	3-(4',5'-dimethylthiazol-2-yl)-2,4-diphenyltetrazoliumbromid

NAD	Nikotinamidadenindinukleotid
NADH	Reduziertes Nikotinsäureamidadenindinukleotid
NPTx	Nieren- und Pankreastransplantation
NTx	Nierentransplantation
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
OKT3	monoklonale Anti-CD3-Antikörper
präTx	vor Transplantation
postTx	nach Transplantation
postTx-Diabetes	Posttransplantations-Diabetes
PRED	Prednisolon
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PTx	Pankreastransplantation
SPK	simultaneous pancreas-kidney transplantation
TM	Tacrolimus
Trigly	Triglyceride
Tx	Transplantation
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZMV	Zytomegalievirus

## 8 Literaturverzeichnis

1. Abendroth, D., Landgraf, R. (1996). Entwicklung von Sekundärkomplikationen des Diabetes nach erfolgreicher Pankreastransplantation. *Chir. Gastroenterol.* 12 (Beilage 1): 76–83.
2. Abendroth, D., Landgraf, R., Illner, W. D., Land, W. (1989). Modification of duct-occlusion technique in segmental pancreas transplantation. *Diabetes* 38 (Beilage 1): 234.
3. Adams, K. F., Schatzkin, A., Harris, T. B., Kipnis, V., Mouw, T., Ballard-Barbash, R., Hollenbeck, A., Leitzmann, M. F. (2006). Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N. Engl. J. Med.* 355, 763–778.
4. Akinmokun, A., Selby, P. L., Ramaiya, K., Alberti, K. G. M. M. (1992). The short insulin tolerance test for determination of insulin sensitivity: a comparison with the euglycaemic clamp. *Diabet. Med.* 9, 432–437.
5. Alberti, K. G., Zimmet, P. Z. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation. *Diabet. Med.* 15, 539–553.
6. Bäckmann, L. A. 2004. Post-transplant diabetes mellitus: the last 10 years with tacrolimus. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19 (Beilage 6), 13–16.
7. Bailey, J. L., Zheng, B., Hu, Z., Price, S. R., Mitch, W. E. (2006). Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 1388–1394.
8. Barrett, E. J., Eggleston, E. M., Inyard, A. C., Wang, H., Li, G., Chai, W., Liu, Z. (2009). The vascular actions of insulin control its delivery to muscle and regulate the rate-limiting step in skeletal muscle insulin action. *Diabetologia* 52, 752–764.
9. Barton, F. B., Rickels, M. R., Alejandro, R., Hering, B. J., Wease, S., Naziruddin, B., Oberholzer, J., Odorico, J. S., Garfinkel, M. R. et al. (2012). Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care* 35, 1436–1445.

10. Battezzati, A., Benedini, S., Caldara, R., Calori, G., Secchi, A., Pozza, G., Luzi, L. (2001). Prediction of the long-term metabolic success of the pancreatic graft function. *Transplantation* 71, 1560–1565.
11. Bechstein, W. O., Malaise, J., Saudek, F., Land, W., Fernandez-Cruz, L., Margreiter, R., Nakache, R., Secchi, A., Vanrenterghem, Y., Tyden, G., van Ophem, D., Berney, T., Boncek, P., Landgraf, R., Kahl, A., Squiffet, J. P., Euro SPK Study Group (2004). Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine micro emulsion in primary simultaneous pancreas-kidney transplantation: 1-year results of a large multicenter trial. *Transplantation* 77, 1221–1228.
12. Berweck, S., Kahl, A., Bechstein, W., Platz, K., Müller, U., Neuhaus, P., Frei, U. (1998). Clinical use of the euglycaemic hyperinsulinemic clamp for diagnosis of tacrolimus-induced insulin resistance after combined pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 30, 1944 f.
13. Belzer, F. D., D'Alessandro, A. M., Hoffmann, R. M., Knechtle, S. J., Reed, A., Pirsch, J. D., Kalayoglu, M., Sollinger, H. W. (1992). The use of UW solution in clinical transplantation. A four-year experience. *Am. Surg.* 215, 579–585.
14. Bergman, R. N. et al. (1979). Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 236, 667–677.
15. Bergrem, H. A., Valderhaug, T. G., Hartmann, A., Bergrem, H., Hjelmessaeth, J., Jenssen, T. (2010). Glucose tolerance before and after renal transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 985–992.
16. Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., Heifets, M., Morris, M., Badosa, F. (1994). Insulin receptor down-regulation and impaired antilipolytic action of insulin in diabetic patients after pancreas/kidney transplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 78, 657–663.
17. Boggi, U., Vistoli, F., Signori, S., Del Chiaro, M., Capatelli, A., Amorese, G., Marciano, E., Copelli, A., Trenaghi, C., Rizzo, G., Marchetti, P., Mosca, F. (2005). A technique for retroperitoneal pancreas transplantation with portal-enteric drainage. *Transplantation* 79, 1137–1142.
18. Bollen, M., Keppens, S., Stalmans, W. (1998). Specific features of glycogen metabolism in the liver. *Biochem. J.* 336, 19–31.

19. Boots, J. M., van Duijnhoven, E. M., Christiaans, M. H., Wolffenbuttel, B. H., van Hooff, J. P. (2002). Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 221–227.
20. Büsing, M., Hopt, U. T., Scharek, W. D., Becker, H. D. (1992). Pankreastransplantation: Erfolge und Probleme. *Z. Gastroenterol.* 30, 431–435.
21. Chakker, H. A., Weil, E. J., Pham, P. T., Pomeroy, J., Knowler, W. C. (2013). Can new-onset diabetes after kidney transplant be prevented? *Diabetes Care* 36, 1406–1412.
22. Chan, L., Andres, A., Bunnapradist, S., Gugliuzza, K., Parasuraman, R., Peddi, V. R., Cassuto, E., Hart, M. (2012). Renal Function and NODM in De Novo Renal Transplant Recipients Treated with Standard and Reduced Levels of Tacrolimus in Combination with EC-MPS. *J. Transplant*, Article ID 941640. Doi: 10.1155/2012/941640.
23. Chen, Q. J., Li, J., Zuo, S. R., Zhang, Y. P., Jia, S. J., Yuan, H., Liu, S. K., Cheng, K., Ming, Y. Z., Zup, X. C., Luo, A. J. W. Z., Cai, J. J., Yang, M., Wang, J. L. (2015). Tacrolimus decreases insulin sensitivity without reducing fasting insulin concentration: a 2-year follow-up study in kidney transplant recipients. *Ren Fail* 3, 1–6.
24. Cheng, H.-T., Huang, J.-W., Chiang, C.-K., Yeng, C.-J., Hung, K.-Y., Wu, K.-D. (2012). Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *Journal of Clinical Endo. and Metabolism* 97, 1268–1276.
25. Cosio, F. G., Pesavento, T. E., Kim, S., Osei, K., Henry, M., Ferguson, R. M. (2002). Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 62, 1440–1446.
26. Cottrell, D. A. (1996). Normalization of insulin sensitivity and glucose homeostasis in type I diabetic pancreas transplant recipients: a 48-month cross-sectional study – a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 3513–3519.
27. Davidson, J. A., Wilkinson, A., Dantal, J., Dotta, F., Haller, H., Hernandez, D., Kasiske, B. L., Kiberd, B., Krentz, A., Legendre, C., Marchetti, P., Markell, M., van der Woude, F. J., Wheeler, D. C., International Expert Panel (2003). New-onset diabetes after transplantation: 2003 International consensus guidelines. *Proceedings of an*



- international expert panel meeting. Barcelona, Spain, 19 February 2003. *Transplantation* 75 (Beilage 10), 3–24.
28. DeFronzo, R. A., Hendler, R., Simonson, D. C. (1982). Insulin is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 31, 795–801.
  29. DeFronzo, R. A., Alvestrand, A., Smith, D., Hendler, R., Wahren, J. (1989). Insulin resistance in uremia. *J. Clin. Invest.* 79, 547–556.
  30. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., Andres, R. (1979). Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 232, 214–233.
  31. DeFronzo, R. A., Tobin, J. D., Rowe, J. W., Andres, R. (1978). Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic  $\beta$ -cell sensitivity to Glucose and tissue sensitivity to insulin. *J. Clin. Invest.* 62, 425–435.
  32. Deutsche Stiftung Organtransplantation, Jahresbericht 2014:  
[www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html](http://www.dso.de/servicecenter/downloads/jahresberichte-und-grafiken.html), letzter Zugriff 15.07.2015.
  33. Deutsche Stiftung Organtransplantation 2010.  
[www.dso.de/uploads/tx\\_dsodl/dso\\_jb2010\\_d\\_www.pdf](http://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/dso_jb2010_d_www.pdf), letzter Zugriff 15.07.2015.
  34. Diakoff, E. 2008. Glucose metabolism after pancreas-kidney transplantation. *Curr. Diab. Rep.* Aug. 8, 310–316.
  35. Dieterle, C., Brendel, M. D., Seissler, J., Eckhard, M., Bretzel, R. G., Landgraf, R. (2006). Therapie des Diabetes mellitus. Pankreastransplantation, Inselzell-, Stammzell- und Gentherapie. *Internist* 47, 489–501.
  36. Dieterle, C., Veitenhansl, M., Gutt, B., Arbogast, H., Meier, G. R., Illner, W. D., Schlamp, A., Seissler, J., Landgraf, R. (2007). Impaired glucose tolerance in pancreas grafted diabetic patients is due to insulin secretory defects. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 115, 647–653.
  37. Donelan, M. J., Morfini, G., Juyan, R., Sommers, S., Hays, L., Kajio, H., Briaud, I., Easom, R. A., Molkenin, J. D., Brady, S. T., Rhodes, C. J. (2002).  $Ca^{2+}$ -dependent dephosphorylation of kinesin heavy chain on beta-granules in pancreatic beta cells. Implications for regulated beta-granule transport and insulin exocytosis. *J. Biol. Chem.* 277, 24232–24242.

38. Drachenberg, C. B., Klassen, D. K., Weir, M. R., Wiland, A., Fink, J. C., Bartlett, S. T., Cangro, C. B., Blahut, S., Papadimitriou, J. C. (1999). Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine: morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 68, 396–402.
39. EBIO plus 6668 von Eppendorf<sup>®</sup>, Bedienungsanleitung, Version 1,24/1,25.
40. Egidi, F. M. (2005). Management of hyperglycemia after pancreas transplantation are new immunosuppressants the answer? *Drugs* 65, 153–166.
41. European FK 506 Multicenter Liver study group (1994). Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 344, 423–428.
42. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group (1995). Placebo-controlled study of mycophenolate Mofetil combined with Cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet* 345, 1321–1325.
43. Fasshauer, M., Paschke, R., Stumvoll, M. (2004). Adiponectin, obesity, and cardiovascular disease. *Biochemie* 86, 779–784.
44. Ferris, H. A., Kahn, C. R. (2012). New mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: make no bones about it. *J. Clin. Invest.* 122, 3854–3857.
45. Ghisdal, L., Bouchta, N. B., Crenier, L., Hoang, A. D., Abramowicz, D., Wissing, K. M. (2008). Conversion from tacrolimus to cyclosporine a for new-onset diabetes after transplantation: a single-center experience in renal-transplanted patients and review of the literature. *Transpl. Int.* 21, 146–151.
46. Gliedmann, M. I., Gold, M., Whittaker, J. et al. (1973). Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage. *Surgery* 74, 171–180.
47. Groth, C. G., Colleste, H., Lundgren, G., Wilczek, H., Klintmalm, G., Ringden, O., Gunnarson, R., Ostman, J. (1982). Successful outcome of segmental human pancreatic transplantation with enteric exocrine diversion after modifications in technique. *Lancet*, 2, 522–524.
48. Gruessner, A. C. (2011). 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud* 8, 6–16.

49. Häring, H. U., Gallwitz, B., Müller-Wieland, D., Usadel, K. H., Mehnert, H.. Diabetologie in Klinik und Praxis, 6. Auflage, Thieme, Stuttgart 2011, ISBN 9783135128061, 51–75.
50. Handbuch von Biodata Diagnostics<sup>®</sup>, Radioimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von C-Peptid in humanem Serum, Plasma oder Urin, 5–13.
51. Handbuch von Pharmacia & Upjohn Diagnostics<sup>®</sup>, Pharmacia Insulin RIA-Gebrauchsinformation, 17–23.
52. Hansen, K. B., Vilsboll, T., Bagger, J. I., Holst, J. J., Knop, F. K. (2010). Reduced glucose tolerance and insulin resistance induced by steroid treatment, relative physical inactivity, and high-calorie diet impairs the incretin effect in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol Metab* 95, 3309–3317.
53. Hansen, K. B., Vilsboll, T., Bagger, J. I., Holst, J. J., Knop, F. K. (2012). Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 1363–1370.
54. Hauner, H. (1998). Occurrence of diabetes mellitus in Germany. *Deutsche Med. Wochenschrift* 123, 777–782.
55. Hauner, H., Köster, I., von Ferber, L. (2003). Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 bis 2001. *Deutsche Med. Wochenschrift* 128, 2632–2638.
56. Hecking, M., Haidinger, M., Döller, D., Werzowa, J., Tura, A., Zhang, J., Tekoglu, H., Pleiner, J., Wrba, T., Rasoul-Rockenschaub, S., Mühlbacher, F., Schmaldienst, S., Druml, W., Hörl, W., Krebs, M., Wolzt, M., Pacini, G., Port, F. K., Säemann, M. D. (2012). Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 739–749.
57. Hecking, M., Werzowa, J., Haidinger, M., Hörl, W. H., Pascual, J., Budde, K., Luan, F. L., Ojo, A., de Vries, A. P., Porrini, E., Pacini, G., Port, F. K., Sharif, A., Säemann, M. D., European-new-onset Diabetes after Transplantation Working Group (2013). Novel views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol. Dial. Transplant* 28, 550–566.
58. Heilman, R. L., Mazur, M. J., Reddy, K. S. (2010). Immunosuppression in simultaneous pancreas-kidney transplantation: progress to date. *Drugs* 70, 793–804.

59. Helmchen, U., Schmidt, W. E., Siegel, E. G., Creutzfeldt, W. (1984). Morphological and functional changes of pancreatic B cells in Cyclosporin A-treated rats. *Diabetologia* 27, 416–418.
60. Henriksen, J. E., Alford, F., Vaag, A., Handberg, A., Beck-Nielsen, H. (1999). Intracellular skeletal muscle glucose metabolism is differentially altered by dexamethasone treatment of normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients. *Metabolism* 48, 1128–1135.
61. Himsworth, H. P., Kerr, R. B. (1939). Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin. Sci.* 4, 119–152.
62. Hopt, U. T., Büsing, M., Scharek, W. D. (1992). Management der exokrinen Pankreassekretion – ein zentrales Problem der allogenen Pankreastreansplantation. *Chirurg.* 63, 186–192.
63. Hother-Nielsen, O., Schmitz, O., Bak, J., Beck-Nielsen, H. (1987). Enhanced hepatic insulin sensitivity, but peripheral insulin resistance in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 30, 834–840.
64. Ibrahim, M. M. (2011). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.* 11, 11–18.
65. International Pancreas Transplant Registry (1997). Newsletter Vol. 09, No. 1, April 30, Dept. Of Surgery, Minneapolis, University of Minnesota.
66. Ishizuka, J., Gugliuzza, K. K., Wassmuth, Z., Hsieh, J., Sato, K., Tsuchiya, T. (1993). Effects of FK 506 and Cyclosporine on dynamic insulin secretion from isolated dog islets. *Transplantation* 56, 1486–1490.
67. Jain, S. (1986). Reference interval for urinary glucose: effect of age. *Clin. Chem.* 32, 1426.
68. Jin, J. Y., DuBois, D. C., Almon, R. R., Jusko, W. J. (2004). Receptor/gene-mediated pharmacodynamic effects of methylprednisolone on phosphoenolpyruvate carboxykinase regulation in rat liver. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309, 328–339.
69. Kahl, A. (2004). Verbesserung der immunsuppressiven Therapie bei Patienten nach kombinierter Pankreas- und Nierentransplantation. Habilitationsschrift 109–112. <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/kahl-andreas-2004-02-26/PDF/Kahl.pdf>, letzter Zugriff 12.08.2015.

70. Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D., Matas, A. J. (2003). Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *American J. of Transpl.* Feb. Vol. 3, 178.
71. Katznelson, L., Atkinson, J. L., Cook, D. M., Ezzat, S. Z., Hamrahian, A. H., Miller, K. K. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Endocr. Pract.* 17, 636–646.
72. Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res Pract.* 943162. Doi: 10.1155/2014/943162. Epub 11.03.2014.
73. Kelly, W. D., Lillehei, R. C., Merkel, F. K. (1967). Allograft transplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 61, 827–837.
74. Kerner W., Brückel J., Böhm, B. O. (2004). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Herausgeber: Scherbaum, W. A., Kiess, W. Aktualisierung 10.2004. <http://web4health.info/de/aux/057-002.pdf>, letzter Zugriff 12.08.2015.
75. Khaleeli, A. A., Edwards, R. H., Gohil, K., McPhail, G., Rennie, M. J., Round, J., Ross, E. J. (1983). Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin. Endocrinol (Oxford)* 18, 155–166.
76. Knight, R. J., Podder, H., Kerman, R. H., Lawless, A., Katz, S. M., Van Buren, C. T., Gaber, A. O., Kahan, B. D. (2010). Comparing an early corticosteroid/late calcineurin-free immunosuppression protocol to a sirolimus-, cyclosporine A-, and prednisone-based regimen for pancreas-kidney transplantation. *Transplantation*. 89, 727–732.
77. Kobayashi, S., Maejima, S., Ikeda, T., Nagase, M. (2000). Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end stage renal disease: comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transpl.* 15, 65–70.
78. Krebs, M., Krssak, M., Bernroider, E., Anderwald, C., Brehm, A., Meyerspeer, M., Nowotny, P., Roth, E., Waldhäusl, W., Roden, M. (2002). Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans. *Diabetes* 51, 599–605.
79. Kubota, T., Kubota, N., Kumagai, H., Yamaguchi, S., Kozono, H., Takahashi, T., Inoue, M., Itoh, S., Takamoto, I., Sasako, T., Kumagai, K., Kawai, T., Hashimoto, S., Kobayashi, T., Sato, M. et al. (2011). Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle. *Cell Metab.* 13, 294–307.

80. Lalau, J. D., Arnouts, P., Sharif, A., De Broe, M. E. (2015). Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. *Kidney Int.* 87, 308–322.
81. Land, W. (1990). Indikation zur Pankreastransplantation. In: Diskussionsforum: Indikation zur Pankreastransplantation. *Langenbecks Arch. Chir.* 375, 186.
82. Landgraf, R. (1996). Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life. *Diabetologia* 39, 1415–1424.
83. Larsson, H., Ahren, B. (1999). Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetologia* 42, 936–943.
84. Lauria, M. W., Figueiro, J. M., Machado, L. J., Sanches, M. D., Nascimento, G. F., Lana, A. M., Ribeiro-Oliveira, A. jr. (2010). Metabolic long-term follow-up of functioning simultaneous pancreas-kidney transplantation versus pancreas transplantation alone: insights and limitations. *Transplantation* 89, 83–87.
85. Lawrence, M. C., Bhatt, H. S., Watterson, J. M., Easom, R. A. (2001). Regulation of insulin gene transcription by a Ca<sup>2+</sup>-responsive pathway involving calcineurin and nuclear factor of activated T cells. *Mol. Endocrinol.* 15, 1758–1767.
86. Legendre, C., Thervet, E., Bedrossian, J. (2001). New immunosuppressive drugs and diabetes. *Diabetes Metab.* 27, 172–176.
87. Leslie, R. D. G., Gale, E. A. M. (1995). Etiology of insulin-dependent diabetes. In: Leslie, R. D. G., Robbins, D. C. *Diabetes: Clinical Science in Practice*. Cambridge: Cambridge University Press, 134–156.
88. Liao, M. T., Sung, C. C., Hung, K. C., Wu, C. C., Lo, L., Lu, K. C. (2012). Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J. Biomed. Biotechnology* 691369. Doi: 10.1155/2012/691369. Epub 07.08.2012.
89. Linssen, M. M., van Raalte, D. H., Toonen, E. J., Alkema, W., van der Zon, G. C., Dokter, W. H., Diamant, M., Guigas, B., Ouwens, D. M. (2011). Prednisolone-induced beta cell dysfunction is associated with impaired endoplasmic reticulum homeostasis in INS-1E cells. *Cell Signal* 23, 1708–1715.
90. Luzi, L., Secchi, A., Facchini, F., Battezzati, A., Staudacher, C., Spotti, D., Castoldi, R., Ferrari, G., Di Carlo, V., Pozza, G. (1990). Reduction of insulin resistance by combined kidney-pancreas transplantation in type I insulin-dependent diabetic patients. *Diabetologia* 33, 549–556.

91. Maes, B. D., Kuypers, D., Messiaen, T., Evenepoel, P., Mathieu, C., Coosemans, W., Pirenne, J. (2001). Post-transplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients: analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 72, 1655–1661.
92. Mak, R. H. K. (1996). Insulin resistance in uremia: effect of dialysis modality. *Pediatric Research*. 40, 304–308.
93. Malaise, J., Kuypers, D. R., Claes, K., Evenepoel, P., Maes, B., Coosemans, W., Pirenne, J., Vanrenterghem, Y., Van Ophem, D., Squiffet, J. P.; EUROSPK-Study Group (2005). Immunosuppressive drugs after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc.* 37, 2840–2842.
94. Matias, P., Araujo, M. R., Romão, J. E. jr., Abensur, H., Noronha, I. L. (2008). Conversion to sirolimus in kidney-pancreas and pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 40, 3601–3605.
95. Marks, V. (1996). Blood Glucose: its measurement and clinical importance. *Clin. Chim. Acta* 251, 3–17.
96. Martin, F. I. R., Stocks, A. E. (1967). Insulin sensitivity and insulin metabolism in juvenile-type diabetics. *Aust. Ann. Med.* 16, 289–296.
97. Masajtis-Zagajewska, A., Kurnatowska, I., Wajdlich, M., Jagodzinska, M., Nowicki, M (2013). Influence of hemodialysis on incretin hormones and insulin secretion in diabetic and non-diabetic patients. *Int. Urol. Nephrol.* 45, 1733–1740.
98. Matsuda, M., DeFronzo, R. A. (1999). Insulin Sensitivity Indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 22, 1462–1470.
99. Matthews, D. R. et al. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419.
100. Mazziotti, G., Gazzaruso, C., Giustina, A. (2011). Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol. Metab.* 22, 499–506.
101. Montori, V. M., Basu, A., Erwin, P. J., Velosa, J. A., Gabriel, S. E., Kudva, Y. C. (2002). Post-transplantation diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Care* 25, 583–592.

102. Morath, C., Zeier, M., Döhler, B., Schmidt, J., Nawroth, P. P., Schwenger, V., Opelz, G. (2010). Transplantation of the type 1 diabetic patient: the long-term benefit of a functioning pancreas allograft. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 549–552.
103. Morel, P. H., Moudry, K., Najarian, J. S., Gruessner, R., Dunn, D. L., Sutherland, D. E. R. (1980). Influence of preservation time on outcome and metabolic function of bladder-drained pancreas transplants. *Transplantation* 49, 294–303.
104. Moudry-Munns, K. C., Gillingham, J. K., Minford, E. J., Sutherland, D. E. R. (1991). Short-term and long-term effects of HLA matching in cadaveric pancreas transplantation. *Transplant. Proc.* 23, 1634–1636.
105. Nankervis, A., Proietto, J., Aitken, P., Alford, F. (1985). Hyperinsulinemia and insulin insensitivity: studies in subjects with insulinoma. *Diabetologia* 28, 427–431.
106. Nankivell, B. J., Chapman, J., Bovington, K. J., Spicer, S. T., O’Connell, P. J., Allen, R. D. M. (1996). Clinical determinants of Glucose homeostasis after pancreas transplantation. *Transplantation* 61, 1705–1711.
107. Nghiem, D. D., Corry, R. J. (1987). Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion. *Am. J. Surg.* 153, 405–406.
108. Nicoletto, B. B., Souza, G. C., Goncalves, L. F., Costa, C., Perry, I. S., Manfro, R. C. (2012). Leptin, insulin resistance, and metabolic changes 5 years after renal transplantation. *J. Ren. Nutr.* 22, 440–449.
109. Organ Procurement and Transplantation Network, HRSA (2012). [http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual\\_reports/2012/flash/02\\_pancreas\\_13/v2index.html](http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2012/flash/02_pancreas_13/v2index.html), letzter Zugriff 12.08.2015.
110. Oterdoom, L. H., De Vries, A. P. J., Gansvoort, R. T. et al. (2007). Determinants of insulin resistance in renal transplant recipients. *Transpl.* 83, 29–35.
111. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* 11, 85–97.
112. Pagano, G., Trovati, M., Cassader, M., Bozzo, C., Masciola, P., Carta, Q., Lorenzati, R., Lenti, G. (1993). Insulin binding to isolates monocytes and adipocytes in the study of hypoglycemic subjects and in the follow-up of patients with insulinoma. *Diabetes Metab.* 9, 14–18.



113. Pascual, M., Theruvath, T., Kawas, T., Tolkoff-Rubin, N., Cosimi, A. B. (2002). Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 346, 580–590.
114. Pendón-Ruiz de Mier, V., Navarro Cabello, M. D., Martínez Vaquera, S., López-Andreu, M., Agüera Morales, M. L., Rodríguez-Benot, A., Ruiz Rabelo, J., Campos Hernández, P., Requena Tapia, M. J., Aljama García, P. (2015). Index High Insulin Resistance in Pancreas-Kidney Transplantation Contributes to Poor Long-term Survival of the Pancreas Graft. *Transplant Proc.* 47, 117–119.
115. Perseghin, G., Caumo, A., Sereni, L. P., Battezzati, A., Luzi, L. (2002). Fasting blood sample-based assessment of insulin sensitivity in kidney-pancreas-transplanted patients. *Diabetes Care* 25, 2207–2211.
116. Perseghin, G., Petersen, K., Shulman, G. L. (2003). Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27 (Beilage 3), 6–11.
117. Petruzzzo, P., Da Silva, M., Feitosa, L. C., Dawahra, M., Lefrançois, N., Dubernard, J. M., Martin, X. (2000). Simultaneous pancreas-kidney transplantation: portal versus systemic venous drainage of the pancreas allografts. *Clin. Transplant.* Aug. 14, 287–291.
118. Prieto, M., David, M. D., Sutherland, D. E. R., Goetz, F. C., Rosenberg, M. E., Najarian, J. S. (1987). Pancreas transplant results according to the technique of duct management: Bladder versus enteric drainage. *Surgery* 102, 680–689.
119. Prokai, A., Fekete, A., Pasti, K., Rusai, K., Banki, N. F., Reusz, G., Szabo, A. J. (2012). The importance of different immunosuppressive regimens in the development of post-transplant diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes* 13, 81–91.
120. Rangel, Erika, B. (2014). Tacrolimus in pancreas transplant: a focus on toxicity, diabetogenic effect and drug-drug interactions. *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 10, 1585–1605.
121. Ranta, F., Avram, D., Berchtold, S., Düfer, M., Drews, G., Lang, F., Ullreich, S. (2006). Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes* 55, 1380–390.

122. Rike, A. H., Mogilishetty, G., Alloway, R. R., Succop, P., Roy-Chaudhury, P., Cardi, M., Kaiser, T. E., Thomas, M., Woodle, E. S. (2008). Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin. Transplant.* 22, 229–235.
123. Rizza, R., Mandarino, L. J., Gerich, J. E. (1982). Cortisol induced insulin resistance in man: impaired suppression of Glucose production and stimulation of Glucose utilization due to a post-receptor defect in insulin action. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54, 131–138.
124. Rodriguez-Rodriguez, A. E., Trinanès, J., Velázquez-García, S., Porrini, E., Vega Prieto, M. J., Díez Fuentes, M. L., Arevalo, M., Salido Ruiz, E., Torres, A. (2008). The higher diabetogenic risk of tacrolimus depends on pre-existing insulin resistance. A study in obese and lean Zucker rats. *Am. J. Transplant.* 13, 1665–1675.
125. Rooney, D. P., Neely, R. D., Cullen, C., Ennis, C. N., Sheridan, B., Atkinson, A. B., Trimble, E. R., Bell, P. M. (1993). The effect of cortisol on glucose/glucose-6-phosphate cycle activity and insulin action. *J. Clin. Endocrinol Metabol* 77, 1180–1183.
126. Ruzzin, J., Wagman, A. S., Jensen, J. (2005). Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signaling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia* 48, 2119–2130.
127. Saudek, F., Malaise, J., Boucek, P., Adamec, M., Euro-SPK-Study Group (2005). Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporine micro-emulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. *Nephrol Dial Transplant*, 20 (Beilage 2), 3–10.
128. Schäcke, H., Berger, M., Rehwinkel, H., Asadullah, K. (2007). Selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs): novel ligands with an improved therapeutic index. *Mol. Cell. Endocrinol.* 275, 109–117.
129. Schäcke, H., Döcke, W. D., Asadullah, K. (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* 96, 23–43.
130. Schenk, S., Harber, M., Shrivastava, C. R., Burant, C. F., Horowitz, J. F. (2009). Improved insulin sensitivity after weight loss and exercise training is mediated by a reduction in plasma fatty acid mobilization, not enhanced oxidative capacity. *J. Physiol.* 587, 4949–4961.

131. Schlebusch, H., Sorger, M., Niesen, M., Paffenholz, I. (1997). HemoCue B-Glukose: Eine Alternative zur naßchemischen Blutzuckerbestimmung. *J. Lab. Med.* 21, 135–141.
132. Shapiro, R., Jordan, V., Scantlebury et al. (1993). Randomized trial of FK 506/prednisone versus FK 506/azathioprine/prednisone after renal transplantation: a preliminary report. *Transpl. Proc.* 25, 669–672.
133. Short, K. R., Bigelow, M. L., Nair, K. S. (2009). Short-term prednisolone use antagonizes insulin's anabolic effect on muscle protein and glucose metabolism in young healthy people. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, 1260–1268.
134. Smets, Y. F. C., van der Pijl, J. W., Frölich, M., Ringers, J., de Fijter, J. W., Lemkes, H. H. P. J. (1998). Insulin Secretory Capacity and peripheral Sensitivity after Pancreas-Kidney Transplantation Estimated by CIGMA. *Transplantation Proceedings*, 30, 623.
135. Sollinger, H. W., Cook, K., Kamps, D., Glass, N. R., Belzer, F. O. (1984). Clinical and experimental experience with pancreaticocystostomy for exocrine pancreatic drainage in pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 16, 749–751.
136. Sollinger, H. W., Odorico, J. S., Becker, Y. T., D'Alessandro, A. M., Pirsch, J. D. (2009). One thousand simultaneous pancreas-kidney transplants at a single center with 22-year follow-up. *Ann. Surg.* 250, 618–630.
137. Spinas, G. A., Diem, P., Morel, P. (1994). Pancreas and islet transplantation in diabetes mellitus. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 60, 71–75.
138. Stern, S. E., Williams, K., Ferrannini, E. (2005). Identification of Individuals with Insulin Resistance Using Routine Clinical Measurements. *Diabetes* 54, 333–339.
139. Sutherland, D. E., Gruessner, R. W., Dunn, D. L., Matas, A. J., Humar, A., Kandaswamy, R., Mauer, S. M., Kennedy, W. R., Goetz, F. C., Robertson, R. P., Gruessner, A. C., Najarian J. S. (2001). Lessons learned from more than 1000 pancreas transplants at a single institution. *Ann. Surgery* Apr. 233, 463–501.
140. The Diabetes Control and complications Trial Research group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 329, 977–986.
141. Tokodai, K., Amada, N., Haga, I., Takayama, T., Nakamura, A., Kashiwadate (2014). Insulin resistance as a risk factor for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 46, 537–539.

142. Tyden, G., Tollemar, J., Bolinder, J. (2000). Combined pancreas and kidney transplantation improves survival in patients with end-stage diabetic nephropathy. *Clin. Transplant.* 14, 505–508.
143. Uchizono, Y., Iwase, M., Nakamura, U., Sasaki, N., Goto, D., Iida, M. (2004). Tacrolimus impairment of insulin secretion in isolated rat islets occurs at multiple distal sites in stimulus-secretion coupling. *Endocrinology* 145, 2264–2272.
144. U. S. Multicenter FK 506 Liver study group (1994). A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation. *N. Engl. J. Med.* 331, 1110–1115.
145. Valderhaug, T. G., Hjelmessaeth, J., Jenssen, T., Roislien, J., Leivestad, T., Hartmann, A. (2012). Early post-transplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall long-term graft losses. *Transplantation* 94, 714–720.
146. Vander Kooi, B. T., Onuma, H., Oeser, J. K., Svitek, C. A., Allen, S. R., Vander Kooi, C. W., Chazin, W. J., O'Brien, R. M. (2005). The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol. Endocrinol.* 19, 3001–3022.
147. Van Duijnhoven, E. M., Christiaans, M. H., Boots, J. M., Nieman, F. H., Wolffenbittel, B. H., van Hooff, J. P. (2002). Glucose metabolism in the first 3 years after renal transplantation in patients receiving tacrolimus versus cyclosporine-based immunosuppression. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 213–220.
148. Van Duijnhoven, E. M., Boots J. M., Christiaans, M. H., Wolffenbittel, B. H., van Hooff, J. P. (2001). Influence of tacrolimus on Glucose metabolism before and after renal transplantation: a prospective study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 12, 583–588.
149. Van Raalte, D. H., Brands, M., van der Zijl, N. J., Muskiet, M. H., Pouwels, P. J., Ackermans, M. T., Sauerwein, H. P., Serlie, M. J., Diamant, M. (2011). Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 54, 2103–2112.
150. Van Raalte, D. H., Diamant, M., Ouwens, D. M., Ijzerman, R. G., Linssen, M. M., Guigas, B., Ering, E. C., Serne, E. H. (2013). Glucocorticoid treatment impairs micro-vascular function in healthy men in association with its adverse effects on glucose

- metabolism and blood pressure: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 56, 2383–2391.
151. Van Raalte, D. H., Diamant, M. (2014). Steroid diabetes: from mechanism to treatment? *Neth. J. Med.* 72, 62–72.
  152. Van Raalte, D. H., Kwa, K. A., van Genugten, R. E., Tushuizen, M. E., Holst, J. J., Deacon, C. F., Karemaker, J. M., Heine, R. J., Mari, A., Diamant, M. (2013). Islet-cell dysfunction induced by glucocorticoid treatment: potential role for altered sympathovagal balance? *Metabolism* 62, 568–577.
  153. Van Raalte, D. H., Nofrate, V., Bunck, M. C., van Iersel, T., Elassaiss Schapp, J., Nässander, U. K., Heine, R. J., Mari, A., Doktor, W. H., Diamant, M. (2010). Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur. J. Endocrinol* 162, 729–735.
  154. Van Raalte, D. H., Ouwens, D. M., Diamant, M. (2009). Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur. J. Clin. Invest.* 39, 81–93.
  155. Vincenti, F., Friman, S., Scheuermann, E., Rostaing, L., Jenssen, T., Campistol, J. M., Uchida, K., Pescovitz, M. D., Marchetti, P., Tuncer, M., Citterio, F., Wiecek, A., Chadban, S., El-Shahawy, M., Budde, K., Goto, N. (2007). Results of an international, randomized trial comparing glucose metabolism disorders and outcome with cyclosporine versus tacrolimus. *Am. J. Transplant* 7, 1506–1514.
  156. Wallace, T. M., Levy, J. C., Matthews, D. R. (2002). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27, 1487–1495.
  157. 1470 WIZARD-Gamma Counter von Wallac<sup>®</sup>, Bedienungsanleitung.
  158. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html), letzter Zugriff 07.07.2015.
  159. Yki-Järvinen, H., DeFronzo, R. A., Koivisto, V. A. (1984). Normalization of insulin sensitivity in type 1 diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care* 7, 520–527.
  160. Yki-Järvinen, H., Koivisto, V. A. (1986). Natural course of insulin resistance in type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 315, 224–230.

161. Yki-Järvinen, H., Koivisto, V. A. (1984). Continuous subcutaneous insulin infusion therapy decreases insulin resistance in type 1 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58, 659–666.

## 9 Anhang

### CHECKLISTE FÜR DIE ANMELDUNG ZUR KOMBINIERTEN PANKREAS-/NIERENTRANSPLANTATION (CHARITÉ, CAMPUS VIRCHOW- KLINIKUM)

DR. A. KAHL, NTX-AMBULANZ, AUGUSTENBURGER PLATZ 1, 13353 BERLIN, MITTELALLEE 4, 1. STOCK

TEL.: 030 450-553370 ODER 030 450-553232 – FAX-NR.: 030 450-553904

Patientenname: \_\_\_\_\_

Termin:

Befund:

	Termin:	Befund:
<b>Röntgenthorax</b>		
<b>Zonare Aufnahme (Kiefer)</b>		
<b>NNH-Röntgen</b>		
<b>EKG und 24-Stunden-EKG</b>		
<b>Echokardiografie</b>		
<b>Ergometrie</b>		
<b>24-Stunden-Blutdruckmessung</b>		
<b>Dopplersonografie (Becken, Bein, Hals)</b>		
<b>Beckenübersicht</b>		
Becken-Bein-Angiografie (nur nach Rücksprache)		
<b>OBB-Sonografie (mit <u>Restharnbestimmung</u> und Nierenbeurteilung!)</b>		
<b>Gastroskopie</b>		
<b>Augenhintergrund</b>		
<b>Lungenfunktion</b>		
<b>* Dobutamin-Stressecho</b>		
<b>* Koronarangiografie (bei Patient &gt; 35 Jahre)</b>		
<b>Kardiologisches Konsil (wenn oben genannte</b>		

kardiologische Untersuchungen komplett)		
<b>Zahnärztliches Konsil</b> (mit Röntgenbild!)		
<b>HNO-Konsil</b> (mit Röntgenbild!)		
<b>Gynäkologisches Konsil</b>		
<b>* Psychosomatisches Konsil</b>		
<b>* Neurologisches Konsil</b> (nur bei PD Dr. Behse)		
<b>*</b> (Clamp-Untersuchung nur nach Rücksprache)		
<b>* Chirurgisches Konsil</b> (PD Bechstein, PD Settmacher, PD Müller)		
<b>* TX-Büro (zur Anmeldung, falls akzeptiert)</b>		

\* Bitte nur im Virchow-Klinikum durchführen lassen

**Laboruntersuchungen (Zentrallabor):**

Na, K, Ca, P, Fe, Ferritin, Transferrin, Crea, Hst, GOT, GPT, GGT, AP, Bilirubin ges., Gluc, HbA1c, Trygl, Chol ges., HDL-Chol, LDL-Chol, Lp(a), Prot, Alb, PTH (intakt), Amylase, Lipase, T3, T4, TSH basal, ANA, DNS-Ak, RF, C3, C4 (AMA, ASL, ANCA nur auf besondere Anforderung). BB, Hkt, Ery, MCH, MCV, Leuko, Thrombo, Diff-BB, Quick, PTT, Fibrinogen, anti-HAV, HBs-AG, anti-HBs, HBc-AG, anti-HBc (Ig M), anti-HCV, HCV-RNA, HIV I und II

**Urin** (falls möglich): Proteinurie + Albuminurie (quantitativ), Crea, Glucose (quantitativ) und Sediment

**Weitere Virologie:** ZMV (IgG und IgM), Epstein-Barr-Virus (IgG und IgM), Herpes-Simplex-Virus-AK, Varizelle-AK

**Mikrobiologie:** Uricult (auch bei geringer Restdiurese!)

**Pathologie:** Urinzytologie (auch bei geringer Restdiurese!)

**Blutbank:** HLA-Typisierung, HLA-Ak und Blutgruppe mit erythrozytären Antikörpern

**\* Isotopenlabor: (Tel.: 450-57018):** C-Peptid, Insulin und Insulin-AK. Falls C-Peptid nachweisbar, nochmals bestimmen

**Forschungshaus, zweiter Stock, z. Hd. Gläser:** GAD + IA2-AK, 10 ml Serum, gelber Konsilschein

**Sonstiges:** ein Serumröhrchen (10 ml), gekühlt, oder 5 ml tiefgefrorenes Serum (kein tiefgefrorenes Vollblut) an die NTX-Ambulanz (Tel.: 53370) schicken

**Stand 08.06.1999**



## 10 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dorothea Pinkernell, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Insulinsensitivität im Vergleich vor und nach kombinierter Nieren- und Pankreastransplantation] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Dorothea Maria Pinkernell

## 11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## 12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt PD. Dr. med. Andreas Kahl für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin. Insbesondere bedanke ich mich bei ihm für die gute Betreuung, für die inhaltlichen Anregungen und Ratschläge bei der Anfertigung und Fertigstellung dieser Arbeit. Auch möchte ich mich ganz besonders bei meinem Mann, Stefan Pinkernell, für die tatkräftige Unterstützung bedanken.

Zu guter Letzt noch ganz herzlichen Dank all jenen, die hier ungenannt bleiben und mit ihrer Unterstützung zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.