

Aus der Medizinischen Klinik – Innenstadt  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Glucosehomöostase und  $\beta$ -Zellfunktion nach simultaner Pankreas-  
Nierentransplantation bei Diabetes mellitus**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

*Anke Löffler*

aus

*Winterberg*

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Florian Löhe

Mitbetreuer durch den  
promovierenden Mitarbeiter: Dr. med. Christoph Dieterle

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2008

# Inhalt

<b>Inhalt .....</b>	<b>I</b>
<b>Bezeichnungen und Abkürzungen .....</b>	<b>V</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologische Daten der Diabetes mellitus Erkrankung .....	1
1.2 Mortalität und Langzeitfolgen infolge von Diabetes mellitus .....	2
1.3 Gesundheitsökonomische Bedeutung des Diabetes mellitus .....	3
<b>2. Pankreastransplantation als Therapieoption bei Typ-1-Diabetes mellitus .....</b>	<b>5</b>
2.1 Entwicklung und Erfolgsquoten.....	5
2.2 Indikation der Pankreastransplantation .....	7
2.3 Operationstechniken der Pankreastransplantation .....	8
2.4 Langzeitergebnisse und Auswirkungen auf Sekundärkomplikationen des Diabetes mellitus .....	11
2.4.1 Diabetische Retinopathie .....	12
2.4.2 Diabetische Neuropathie .....	12
2.4.3 Diabetische Nephropathie .....	13
2.4.4 Makroangiopathie .....	13
2.4.5 Mikrozirkulation .....	14
2.5 Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel nach Pankreastransplantation .....	14
2.5.1 Euglykämische Stoffwechsellage .....	14
2.5.2 Periphere Hyperinsulinämie.....	14
2.5.3 Insulinausschüttung nach Glucosestimulus .....	15
2.5.4 C-Peptidverlauf .....	15
2.5.5 Stoffwechselfparameter unter Glucosebelastungstests .....	16
<b>3. Zielsetzungen und Fragestellungen .....</b>	<b>17</b>
3.1 Ergebnisdarstellung der einzelnen Testverfahren .....	17
3.2 IVGTT und OGTT im Langzeitverlauf.....	17
3.3 Korrelation von IVGTT und OGTT .....	17

<b>4.</b>	<b>Methodik und Durchführung.....</b>	<b>19</b>
4.1	Allgemeine Durchführung des OGTT .....	19
4.2	Allgemeine Durchführung des IVGTT .....	20
4.3	Analytische Bestimmung der Stoffwechselfparameter .....	20
4.4	Berechnung des Assimilationskoeffizienten.....	21
4.5	Berechnung des AUC Wertes .....	21
4.6	Statistische Methoden und Anwendungen .....	21
4.6.1	Darstellung der Daten .....	22
4.6.2	Prüfung der Gruppen auf signifikante Unterschiede.....	22
4.6.3	Korrelation zwischen zwei Parametern innerhalb einer Gruppe .....	22
4.6.4	Vergleich zweier Testverfahren hinsichtlich übereinstimmender Ergebnisse .....	22
4.6.5	Überprüfung zweier Messreihen im Langzeitvergleich.....	23
4.7	Beschreibung des Patientenkollektives .....	23
4.7.1	Patientengruppen.....	23
4.7.2	Klinische Charakteristika.....	24
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>27</b>
5.1	Intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT).....	27
5.1.1	Laborparameter unter Berücksichtigung der verschiedenen IVGTT- Assimilationsgruppen.....	27
5.1.2	Blutglucoseverlauf nach IVGTT.....	30
5.1.3	Verlauf der Insulinausschüttung nach IVGTT .....	30
5.1.4	$AUC_{\text{Insulin 1/2. Phase}}$ unter IVGTT.....	32
5.1.5	C-Peptid Verlauf unter IVGTT .....	33
5.2	Oraler Glucosetoleranztest (OGTT).....	34
5.2.1	Laborparameter Einteilung des Kollektivs nach „normaler, eingeschränkter und pathologischer oralen Glucosetoleranz“ .....	34
5.2.2	Blutglucoseverlauf nach OGTT .....	36
5.2.3	Insulinverlauf nach OGTT .....	37
5.2.4	$AUC_{\text{Insulin}}$ unter OGTT .....	38
5.2.4.1	Vergleich von $AUC_{\text{Insulin}}$ unter OGTT und IVGTT .....	38
5.2.5	C-Peptid Verlauf unter OGTT .....	39

---

5.3	Korrelation der Einteilung der verschiedenen Glucosetoleranzen unter IVGTT und OGTT .....	40
5.4	IVGTT und OGTT im Langzeitverlauf.....	42
<b>6.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
6.1	Euglykämische Stoffwechsellaage nach Pankreastransplantation.....	49
6.1.1	Eingeschränkte Glucosetoleranz bei euglykämischer Stoffwechsellaage	49
6.2	Hyperinsulinämie nach Pankreastransplantation .....	50
6.3	Verminderte Insulinsekretion bei eingeschränkter Glucosetoleranz (IGT) .....	51
6.3.1	IGT in Assoziation mit Nierenfunktionseinschränkung .....	51
6.4	Prospektiver Verlauf .....	52
6.5	Zuverlässiges Verfahren: IVGTT versus OGTT.....	53
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>55</b>
7.1	Ergebnisse Verlauf IVGTT .....	55
7.2	Ergebnisse Verlauf OGTT .....	55
7.3	IVGTT versus OGTT .....	56
7.4	Langzeitergebnisse für den IVGTT und OGTT .....	56
<b>8.</b>	<b>Schlußfolgerung.....</b>	<b>57</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>58</b>



## Bezeichnungen und Abkürzungen

Zeichen	Bedeutung	Einheit
AZA	Azathioprin	-
$AIR_{\text{gluc}}$	acute insulin response after intravenous glucose	[ $\mu\text{U}/\text{ml}$ ]
Ass.koeff. $K_G$	Assimilationskoeffizient $K_G$	[%/min]
$AUC_{\text{Ins.}}$	area under the curve for insulin	[ $\mu\text{U}/\text{ml}/\text{min}$ ]
BD	Blasendrainagetechnik	-
BG	Blutglucose	[mg/dl]
CYA	Ciclosporin	-
DD	Darmdrainagetechnik	-
IGT	impaired glucose tolerance	-
IVGTT	Intravenöser Glucosetoleranztest	-
MMF	Mycophenolatmofetil	-
MPDN	Methylprednisolon	-
NGT	Normale Glucose Toleranz	-
OT	Okklusionstechnik	-
OGTT	Oraler Glucosetoleranztest	-
PGT	Pathologische Glucosetoleranz	-
PAK	pancreas after kidney transplantation	-
PTA	pancreas transplantation alone	-
SPK	simultaneous pancreas kidney transplantation	-
TAC	Tacrolimus	-

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

- [Abb 1]: Anzahl der kombinierten Pankreas–Nierentransplantationen der letzten Jahre in Deutschland
- [Abb. 2a]: Darstellung Blasendrainage-technik, aus Larsen[44] Pancreas Transplantation: Indications and Consequences
- [Abb. 2b]: Darstellung Dünndarmdrainage-technik, aus Abendroth 2002, [42]
- [Abb. 3]: Blutglucoselauf während einer IVGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen
- [Abb. 4]: Insulinverlauf während einer IVGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen
- [Abb. 5]: Quantifizierung der Insulinsekretion zu verschiedenen Zeitpunkten des IVGTT
- [Abb. 6]: C-Peptid Verlauf während einer IVGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen
- [Abb. 7]: Blutglucoseverlauf während einer OGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen
- [Abb. 8]: Insulinverlauf während einer OGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen
- [Abb. 9]: Darstellung des  $AUC_{\text{Insulin}}$  Wertes für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen im OGTT
- [Abb. 10]: Gegenüberstellung des  $AUC_{\text{Insulin}}$  Wertes für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen unter OGTT und IVGTT
- [Abb. 11]: C-Peptidverlauf während einer OGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen
- [Abb. 12]: Regressionsanalyse IVGTT – OGTT
- [Abb. 13]:  $K_G$  -Verlauf unter IVGTT im Langzeitvergleich
- [Abb. 14]:  $HbA_{1c}$  im Langzeitvergleich
- [Abb. 15]:  $AUC_{\text{Ins. 1. Phase}}$  unter IVGTT im Langzeitvergleich
- [Abb. 16]: Nüchtern-Blutglucose im Langzeitvergleich
- [Abb. 17]:  $AUC_{\text{Insulin}}$  unter OGTT im Langzeitvergleich
- [Abb. 18]: Blutglucose<sub>120 Min.</sub> unter OGTT im Langzeitvergleich

- [Tab. 1]: Diskutierte Indikation zur Pankreas/ Nieren Transplantation
- [Tab. 2]: Grenzbereiche für die Beurteilung eines OGTT
- [Tab. 3]: Grenzbereiche für die Beurteilung eines IVGTT
- [Tab. 4]: Klinische Charakteristika der Patientenkollektive
- [Tab. 5]: Metabolische Parameter des Patientenkollektives IVGTT
- [Tab. 6]: Darstellung der Signifikanzwerte für die Ergebnisse unter IVGTT
- [Tab. 7]: Darstellung der Signifikanzwerte für die Ergebnisse unter OGTT
- [Tab. 8]: Metabolische Parameter des Patientenkollektives OGTT
- [Tab. 9]: Verteilung der Testergebnisse für Patienten mit OGTT und IGTT
- [Tab. 10]: Klinisches Profil der beobachteten PTX Gruppe im Langzeitverlauf unter Durchführung des IVGTT



# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologische Daten der Diabetes mellitus Erkrankung

Die Erkrankung Diabetes mellitus betrifft weltweit Millionen von Menschen. Durch akute und chronische Komplikationen kommt es zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und zu einer relevanten Reduzierung der Lebenserwartung. Es wird angenommen, dass weltweit derzeit ca. 150 Millionen Menschen an Diabetes mellitus erkrankt sind. Aufgrund der seit Jahren beobachteten Zunahme der Inzidenz, welche sowohl für den Typ-1 als auch besonders für den Typ-2-Diabetes gilt, gibt es Schätzungen, dass sich die Anzahl der Diabetes Patienten bis zum Jahre 2025 nahezu verdoppeln könnte [38].

Je nach Population entfallen 85 % bis 95 % der gesamten Anzahl der Erkrankungen auf den Typ-2-Diabetes.

Als besondere Risikofaktoren für das Auftreten des Typ-2-Diabetes wurden in epidemiologischen Untersuchungen familiäre Häufung, Übergewicht, körperliche Inaktivität, aber auch weitere im Rahmen des metabolischen Syndroms bekannte Faktoren wie arterielle Hypertonie, eingeschränkte Glucosetoleranz und bestimmte Formen der Hyperlipidämie benannt. Auch wenn die genetische Disposition eine Bedingung für das Auftreten eines Typ-2-Diabetes zu sein scheint, spielen Umwelteinflüsse als manifestationsfördernde Faktoren zweifellos eine wesentliche Rolle. Hierzu zählen insbesondere, wie bereits erwähnt, Übergewicht und körperliche Inaktivität, wie sie in Industrieländern immer mehr beobachtet werden.

Den Typ-1-Diabetes mellitus betreffend gibt es besonders aufgrund der von der WHO durchgeführten DiaMond Studie aussagekräftige Daten [33]. Besonders auffallend ist eine grosse regionale Spannbreite der Inzidenzrate (angegeben in Personen/100.000/Jahr) der Diabeteserkrankung. Diese reicht von 0,1/100.000 pro Jahr in China und Venezuela bis zu 36,8/100.000 in Sardinien.

Die Inzidenzrate für Deutschland liegt den Ergebnissen der DiaMond Studie zufolge derzeit bei ca. 11/100.000 pro Jahr und stellt somit, in der Gesamtverteilung betrachtet, bereits eine hohe Inzidenzrate dar.

Insgesamt zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg der Inzidenz von ca. 3 % pro Jahr in nahezu allen beobachteten Ländern. Auch das Altersprofil hat sich in sofern verändert, als dass das Haupterkrankungsalter nicht mehr wie früher zwischen 10 und 14 Jahren liegt, sondern zunehmend Kinder im Alter unter 6 Jahren erkranken [26].

Auf der Basis der aktuellen Inzidenzdaten ist in Deutschland in der Altersgruppe unter 15 bzw. 20 Jahren pro Jahr von bis zu 2000 bzw. 3000 Neuerkrankungen an einem Typ-1-Diabetes auszugehen [69].

Hinsichtlich der Ätiologie des Typ-1-Diabetes liegt heute inzwischen ein deutlich besseres Verständnis des Autoimmunprozesses vor. Auch der Zusammenhang mit genetischen Faktoren und triggernden Umweltfaktoren wie Ernährung, Infektionen und Impfungen ist

hinreichend untersucht worden [34]. Bei den beeinflussenden Umweltfaktoren scheint nicht nur die Art, sondern auch der Zeitpunkt und die Quantität des Einwirkens von Bedeutung zu sein [78].

Der entscheidende initiale Mechanismus, welcher letztlich den Autoimmunprozess in Gang setzt, konnte jedoch bislang noch nicht identifiziert werden.

## **1.2 Mortalität und Langzeitfolgen infolge von Diabetes mellitus**

Trotz inzwischen intensiver Therapiemöglichkeiten zeigen Typ-1-Diabetiker ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko im Rahmen der signifikanten Langzeitfolgeschäden und Akutkomplikationen. In den Industrieländern ist der Diabetes mellitus die vierthäufigste Todesursache, wobei kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetikern für 75% der Gesamtmortalität verantwortlich sind [25]. Somit liegt die koronare Herzkrankheit mit großem Abstand nach wie vor an erster Stelle der Todesursachen.

Eine weitere schwerwiegende Folgeerkrankung des Diabetes mellitus stellt die Nephropathie dar, welche ca. 20 - 30 % der Patienten nach einer Erkrankungsdauer von über 20 Jahren entwickeln [39].

Untersuchungen von Ritz et al [64] zufolge ist der Anteil der Patienten mit Diabetes unter Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, welche sich zur Nierenersatztherapie vorstellen, von 36 % im Jahre 1990 auf 59 % im Jahre 1995 angestiegen.

Auf die vielen weiteren schwerwiegenden Folgeschäden wie periphere arterielle Verschlusskrankheit, Retinopathie, diabetisches Fußsyndrom, Neuropathie, zerebrovaskuläre Insuffizienz etc. kann hier nicht weiter im einzelnen eingegangen werden. Es bleibt aber zu erwähnen, dass in der Bundesrepublik Deutschland nach Hochrechnung von Krankenkassendaten jährlich ca. 28.000 Amputationen der unteren Extremität (dieses entspricht 60 - 70 % aller Amputationen) aufgrund des Risikofaktors Diabetes mellitus durchgeführt werden. Des weiteren gibt es Untersuchungen, wonach das Erblindungsrisiko bei Personen mit Diabetes mellitus 5 mal höher ist, als in der nichtdiabetischen Bevölkerung und die Schlaganfallinzidenz unter Diabetikern um den Faktor zwei bis drei gesteigert ist [49], [68].

Zusammenfassend verdeutlichen diese Daten die immense Tragweite einer Diabetes mellitus Erkrankung und ihrer Folgen. Erfreulicherweise gibt es inzwischen aber Hinweise, dass sich die Morbidität und Mortalität des Menschen mit Typ-1-Diabetes in den letzten Jahren abhängig von der verfügbaren Behandlungsqualität sichtbar verringern ließ [5]. Dies geht besonders aus Ergebnissen der DCCT Studie (Diabetes Control and Complications Trial) [73] hervor, welche belegen konnte, dass eine intensivierete Insulintherapie in einer Reduktion der Retinopathie um 47%, der Mikroalbuminurie um 39% und der Neuropathie um 60% resultierte.

### **1.3 Gesundheitsökonomische Bedeutung des Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus ist eine chronische und stetig zunehmende Volkskrankheit, welche, verbunden mit vielen Begleitkomplikationen und Therapieerfordernissen, erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem verursacht. Im Rahmen der CoDiM-Studie (Costs of Diabetes Mellitus) [74] wurden im Jahr 2001 die Behandlungskosten von Diabetikern in Deutschland detailliert erfasst und analysiert. Die durchschnittlichen Kosten der Therapie einer Hyperglykämie beliefen sich auf 542 € pro Patient im Jahr 2001 und machten 10 % der Gesamtkosten aus. In der Gruppe der insulinpflichtigen Patienten (alleinige Insulintherapie oder auch in Kombination mit oraler Medikation) lag der Betrag jedoch bei 1366 € bzw. 1478 € pro Patient. Darüber hinausgehend müssen die enormen Behandlungskosten berücksichtigt werden, welche aufgrund der vielfach vorhandenen mikro-, und makroangiopathischen Komplikationen entstehen.



## **2. Pankreastransplantation als Therapieoption bei Typ-1-Diabetes mellitus**

Anhand der vorausgegangenen Schilderung der Daten geht hervor, von welcher Bedeutung eine optimierte Diabetes Therapie ist. Ziel soll es sein, die Komplikationsrate so gering wie möglich zu halten und so lange wie möglich hinaus zu zögern, um dadurch eine deutlich verbesserte Lebensqualität für die chronisch erkrankten Patienten zu erlangen.

Die simultane Pankreas- und Nierentransplantation stellt inzwischen eine etablierte Therapieoption für Typ-1-Diabetiker mit terminaler Niereninsuffizienz dar. Immer mehr auch nicht nordamerikanische Zentren plädieren sogar seit längerem für eine Simultantransplantation bereits vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit [72].

Eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten nach erfolgreicher Transplantation ist sicherlich ein entscheidendes Ziel dieses Eingriffes. Ein weiteres, letztlich mit einer verbesserten Lebensqualität einhergehendes, Ergebnis ist die Verzögerung bzw. auch Rückbildung von Sekundärkomplikationen des Diabetes mellitus und somit der Verlängerung der Lebenserwartung des Patienten.

### **2.1 Entwicklung und Erfolgsquoten**

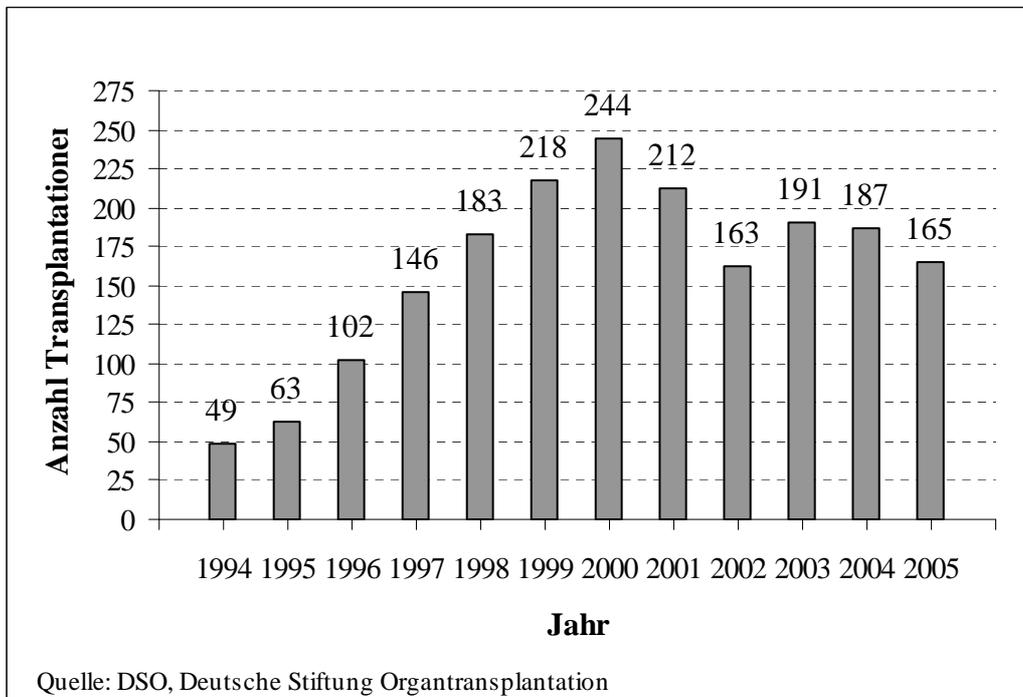
Die kombinierte Pankreas-Nierentransplantation wurde erstmals 1967 von Kelly und Lillehei durchgeführt [36]. Seitdem wurden im International Pancreas Transplantat Registry (IPTR) bis Dezember 2004 ca. 23.000 Pankreastransplantationen registriert [27]. Hiervon betrug die Anzahl der außerhalb der USA durchgeführten Transplantationen ungefähr 6000.

Das deutsche Pankreastransplantationsprogramm wurde 1979 in München begonnen. Seit der ersten Pankreastransplantation 1979 bis zum Jahr 2005 wurden in Deutschland insgesamt 2284 Pankreastransplantationen durchgeführt. Die aktuelle Anzahl der während der letzten Jahren erfolgten simultanen Pankreas-Nierentransplantationen ist in [Abb.1] dargestellt.

Während der Anteil der simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK=simultaneous pancreas kidney transplantation = SPK) innerhalb Europas derzeit bei ca. 91 % liegt, ist dieser Anteil innerhalb der USA mit 78 % geringer. In den USA hingegen beläuft sich der Anteil der Pankreas-nach-Nieren-Transplantation (PAK= pancreas after kidney) auf 16 % im Gegensatz zu 5% innerhalb Europas. Hinsichtlich der alleinigen Transplantation des Pankreas (PTA = pancreas transplantation alone) unterscheiden sich die beiden Ländergruppen nur geringfügig mit 7% innerhalb der USA und 5% in Europa.

Eine für den Zeitraum 1987 - 2002 in den USA durchgeführte Analyse der Transplantationen ergab eine deutliche Verbesserung der 1- Jahres Pankreasüberlebensrate während des letzten Jahrzehntes. Die 1-Jahres Transplantatsüberlebensrate ist definiert als ein einjähriger nicht insulinpflichtiger Zustand des Patienten. Lag diese Rate während des Zeitraumes 1988 - 89 bei 75%, konnte sie in den Jahren 2000 - 2001 auf 85% gesteigert werden. Dabei bestehen

zwischen den Ergebnissen der nordamerikanischen und europäischen Zentren keine nennenswerten Unterschiede. Diese Verbesserung gilt sowohl für die SPK als auch für die PAK und die PTA. Die deutlich gestiegenen Erfolgsraten werden den Verbesserungen der technischen Operationsverfahren und der immunsuppressiven Therapie zugeschrieben.



**Abbildung 1: Anzahl der kombinierten Pankreas-Nierentransplantationen der letzten Jahre in Deutschland**

Die 1-Jahres Patientenüberlebensrate wird sowohl in den USA als auch für außerhalb der USA durchgeführte Transplantationen mit 95% angegeben. Insgesamt unterscheiden sich die Ergebnisse zwischen in den USA und in Europa durchgeführten Transplantationen nicht [72]. Es ist vielmehr entscheidend, ob der Eingriff in einem erfahrenen spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde und eine optimale interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie eine maximale postoperative Versorgung gewährleistet wurde [30].

Auch bezüglich der Langzeitergebnisse liegen inzwischen umfangreiche Ergebnisse vor. So konnte Sollinger et al [72] in einer an 500 Patienten durchgeführten Studie nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation eine Pankreasorganfunktionsrate von 67 % nach 10 Jahren, bei einer 10-Jahres Patientenüberlebensrate von 76,3 % beschreiben. Ähnlich gute Langzeitergebnisse beobachtete Drognitz et al [16], welcher eine Organfunktionsrate von 60 % 10 Jahre nach Transplantation zeigte.

Hinsichtlich der Angaben über die Transplantatfunktionsrate ist zu betonen, dass ein beträchtlicher Anteil des beschriebenen Organverlustes auf das Versterben des Empfängers bei noch funktionierendem Organ zurückzuführen war.

## 2.2 Indikation der Pankreastransplantation

Als klassische Indikation zur simultanen Pankreas-Nierentransplantation gilt der der relativ junge Mensch mit Typ-1-Diabetes mit negativem C-Peptid und (prä-) terminaler Niereninsuffizienz. In vielen nordamerikanischen und auch zunehmend europäischen Zentren wird dazu übergegangen, bereits bei Patienten mit einer reduzierten Creatinin Clearance von weniger als 40 ml / min eine simultane Nieren-Pankreas-Transplantation durchzuführen. Der Anteil der vor Dialyseeintritt transplantierten Patienten in Nordamerika beträgt derzeit etwa 40 % [72].

Die Indikation zur alleinigen Pankreastransplantation ist nur in seltenen Ausnahmefällen wie dem „Brittle“-Diabetes mit schwersten und nahezu nicht beherrschbaren hypoglykämischen Entgleisungen in Erwägung zu ziehen.

Neben der klaren Indikation zur kombinierten Pankreas-Nierenindikation bei Typ-1-Diabetes werden derzeit weitere Indikationen der einzelnen Transplantationsoptionen diskutiert [42] und sind tabellarisch zusammenfassend dargestellt [Tab.1].

	Krankheitszustand	Transplantationsmodus
<b>TYP-1-DIABETES</b>	Extrem instabiler Diabetes	Pankreas alleine
	Verlust der Hypoglykämiewahrnehmung	Pankreas alleine
	Beginnende Nephropathie	Pankreas alleine
	Schwere Polyneuropathie	Pankreas alleine
	Schwere Diabetesprobleme nach Pankreatektomie	Pankreas alleine
<b>TYP-2-DIABETES</b>	Junger Typ-2-Diabetiker mit schweren Komplikationen	Niere und Pankreas
	(Prä-)terminale Niereninsuffizienz	Niere und Pankreas oder Pankreas nach Niere

**Tabelle 1: Diskutierte Indikation zur Pankreas/ Nieren-Transplantation**

Zu definierten Kontraindikationen, wie sie auch bei anderen Organtransplantationen gelten, gehören [13]:

- Patientenalter <18 Jahre
- Makroangiopathie mit schweren Folgen wie Myokardinfarkt oder Apoplexie
- schwere Kardiomyopathie
- schwere respiratorische Insuffizienz
- aktive Infektionen
- Adipositas (BMI > 30 kg/ m<sup>2</sup>)
- mangelnde Compliance
- psychiatrische Erkrankungen
- Alkohol- oder Drogenabhängigkeit
- maligne Erkrankungen (innerhalb der ersten 3 - 5 Jahre nach kompletter Remission)

Bei Patienten die potentiell für eine Pankreas- und oder Nierentransplantation in Frage kommen, müssen neben den obligaten präoperativen Vorbereitungen weitere Zusatzuntersuchungen zum Status der diabetischen Erkrankung durchgeführt werden [14], [42]. Hierzu zählt die Beurteilung des Ausmaßes, des Grades und der Stabilität der Retinopathie sowie der Neuropathie (peripheres, zentrales und autonomes Nervensystem). Weiterhin sollte eine urologische Untersuchung, eine Angiographie der Becken- und Beinarterien sowie der Koronararterien und ein Gefäßstatus der peripheren und hirnversorgenden Gefäße mittels Doppler-/Duplex Sonographie erfolgen.

### **2.3 Operationstechniken der Pankreastransplantation**

In den Anfängen der Pankreastransplantation kam es gehäuft zu schwerwiegenden Komplikationen mit einer hohen Mortalitätsrate peri- sowie postoperativ. Aufgrund inzwischen grundlegender Veränderungen hinsichtlich des operativen Verfahrens, der Immunsuppression und der perioperativen Betreuung können die inzwischen hervorragenden Langzeitergebnisse der Transplantation erreicht werden.

Zu Beginn der Pankreastransplantation wurde nur ein Segment, bestehend aus Corpus und Schwanz, transplantiert. Dabei kam in Deutschland und in Frankreich zunächst die Gangokklusionstechnik zur Anwendung, bei welcher das exokrine Gangsystem mit einem Polymer verschlossen wurde [40]. Allerdings wurden hierunter häufig Komplikationen wie schwerwiegende postoperative Pankreatiden sowie Pankreasfisteln beschrieben.

Aus der Überlegung heraus, dass eine Verbesserung der endokrinen Regulation und eine Verringerung des Thromboserisikos durch eine Erhöhung des lokalen Blutflusses nur durch eine Vergrößerung der transplantierten Gewebemasse und Vermeidung von Pankreatitiden erreicht werden konnte, wurde zunehmend dazu übergegangen, das gesamte Pankreas zu transplantieren und das exokrine Sekret in die Harnblase oder den Dünndarm abzuleiten.

Bei dieser durch Nghiem und Corry 1987 [52] etablierten Technik wird ein 10 cm langes Duodenalsegment, welches beidseits blind verschlossen ist, zusammen mit dem Pankreas transplantiert, und der venöse Abfluß des Transplantates erfolgte über die untere Hohlvene des Spenders [29].

Anfang der 80er Jahre wurde von Sollinger et al [10] die Blasendrainagetechnik eingeführt, siehe hierzu [Abb. 2a]. Hierbei wird das exokrine Sekret über die Harnblase abgeleitet. Als bedeutender Vorteil der Blasendrainagetechnik gilt die mögliche und einfachere Überwachung der Organfunktion über die Bestimmung der Amylase-, und Lipaseaktivität im Urin. Große Nachteile hingegen stellen der hohe Bicarbonatverlust über den Urin sowie die gehäufte Anzahl von urologischen Komplikationen, wie akute und chronische Harnwegsinfekte oder rezidivierende kleine Ulzera im Bereich der Anastomose, dar.

Insgesamt sind die urologischen Probleme bei etwa 20% dieser Patienten so gravierend, dass eine Umwandlung der Blasendrainage in eine enterale Drainage erfolgen muss [12].

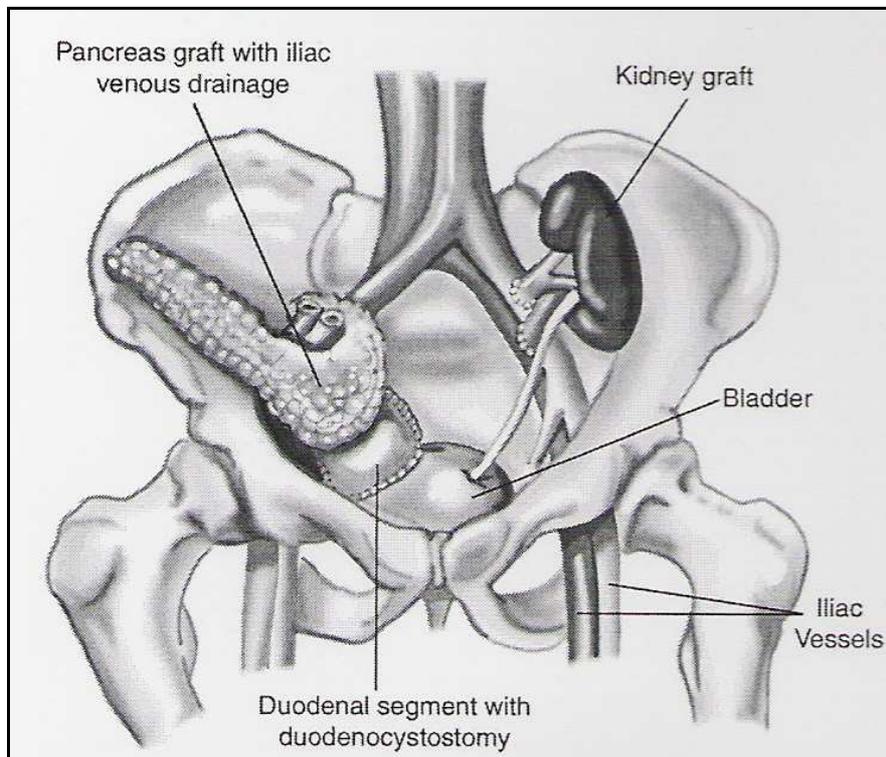
Bei dieser Dünndarmdrainagetechnik wird das exokrine Pankreassekret über eine ausgeschaltete Dünndarmschlinge oder direkt mittels Seit-zu-Seit-Duodenojejunostomie in den oberen Dünndarm abgeleitet. Der Vorteil dieser Technik liegt in der physiologischeren Sekretableitung. Nachteilig ist jedoch, dass bei lokalen Komplikationen (Nahtinsuffizienz) lebensbedrohliche Peritonitiden entstehen können, und dass das Transplant über seinen exokrinen Anteil nicht mehr überwacht werden kann.

Der Anteil der enteralen Drainage der verschiedenen Verfahren betrug im Jahr 2000 weltweit etwas weniger als die Hälfte aller Pankreastransplantationen, wobei von einer weiteren Zunahme sicher auszugehen ist. Daten der International Pancreas Transplant Registry zufolge sind die Langzeitergebnisse der enteralen Drainage genauso gut wie die der blasendrainierten Transplantate [28].

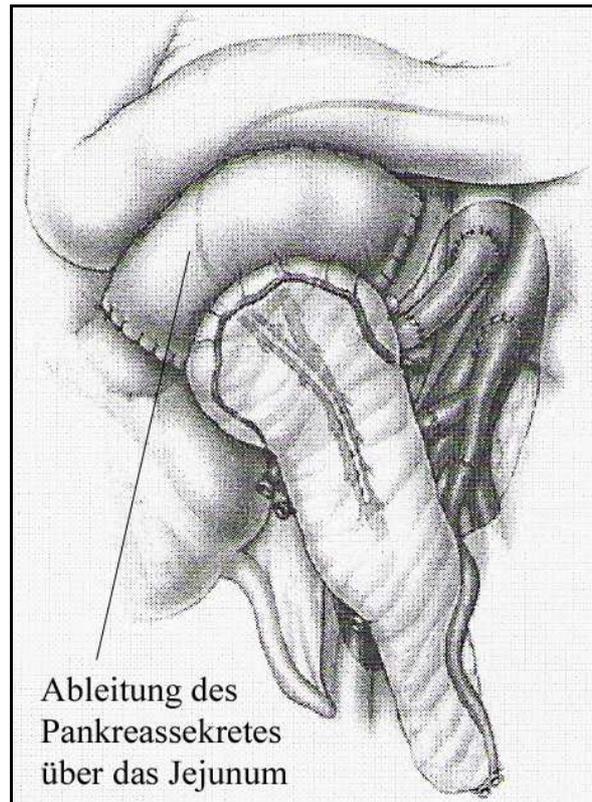
Bezüglich der venösen Drainage finden sich ebenfalls verschiedene Möglichkeiten. Bei der noch dominierenden Technik der systemisch-venösen Drainage gelangt das insulinreiche Blut über einen venösen Anschluss des Pankreastransplantates an die V. iliaca bzw. die V. cava inferior in den systemischen Kreislauf. Aufgrund der daraus resultierenden Umgehung des First pass Effektes der Leber wird dem systemisch-venösen Kreislauf vermehrt Insulin zugeführt, woraus sich eine mehr oder weniger ausgeprägte periphere Hyperinsulinämie ergibt. Aufgrund dieser Beobachtung führten Gaber et al [23] die so genannte portal-venös-enterale Drainage ein. Hierbei erfolgt der venöse Anschluss des Pankreastransplantates an die V. mesenterica sup. und somit an den portalen Kreislauf. Eine periphere Hyperinsulinämie wird damit vermieden [58]. Die exokrine Drainage erfolgt durch Seit-zu-Seit-Anastomose an die erste Jejunumschlinge, siehe auch [Abb. 2b].

Hierbei handelt es sich allerdings um ein technisch anspruchsvolleres und oft komplikationsreicheres Operationsverfahren. Der Anteil der portal-venösen Drainage in den USA für das Jahr 2001 betrug 22 % [28]. Auch für einige Zentren in Deutschland stellt die portal-venöse Drainage zunehmend das Verfahren der Wahl bei Pankreastransplantationen dar.

Trotz zunehmender Verbesserungen in der operativen Technik und der Immunsuppression sind die Komplikationsraten nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation höher als nach alleiniger Nierentransplantation [14]. Dieses gilt jedoch nur für das erste Jahr nach Transplantation. Danach sinkt die Rate deutlich ab und unterscheidet sich nicht mehr von der nach alleiniger Nierentransplantation.



**Abbildung 2a: Darstellung Blasendraingetechnik, aus Larsen [44] *Pancreas Transplantation: Indications and Consequences***



*Abbildung 2b: Darstellung Dünndarmdrainagetechnik, aus Abendroth 2002 [42]*

Zu den chirurgischen Komplikationen gehört die meist unmittelbar nach Transplantation auftretende Transplantatthrombose, welche in der Regel zu einem sofortigen und irreversiblen Transplantatverlust führt. Des weiteren kann es zu einer Transplantationspankreatitis und zu Insuffizienzen im Bereich der Duodeno-Cystostomie oder Duodeno-Enterostomie kommen. Auch Nachblutungen, intraabdominelle Abszesse, Lymphozelen und oberflächliche Wundinfektionen zählen zu bekannten postoperativen Komplikationen.

Typische Komplikationen bei dem Verfahren der Blasendrainagetechnik sind unter anderem rezidivierende Cystitiden, Urethra-Strikturen, Blutungen aus der Harnblase und ein zum Teil erheblicher Bikarbonatverlust mit ausgleichsnotwendiger Azidose (orale Bikarbonatzufuhr). Nicht selten machen diese eine Konversionsoperation mit Aufhebung der Blasen-anastomose und Anschluss des Transplantates an das Jejunum erforderlich.

#### **2.4 Langzeitergebnisse und Auswirkungen auf Sekundärkomplikationen des Diabetes mellitus**

Zum Zeitpunkt einer anstehenden Pankreas-Nierentransplantation ist der Patient in der Regel bereits durchschnittlich länger als 25 Jahre an einem Typ-1-Diabetes mellitus erkrankt und viele Patienten sind darüber hinaus zu diesem Zeitpunkt schon durchschnittlich 20 Monate dialysepflichtig (meist Hämodialyse). In diesem Stadium der Erkrankung leiden bereits die meisten der Patienten unter schweren, wenn nicht sogar irreversiblen, vaskulären und neurologischen Folgeerkrankungen.

Somit ist ein Erfolg in der Verbesserung von Sekundärkomplikationen nach Transplantation nur in begrenztem Maße zu erwarten, und viele diesbezüglich durchgeführte Studien lassen deutlich erkennen, dass für eine signifikante Stabilisierung oder gar einer Rückbildung von Folgeschäden der Diabeteserkrankung eine Mindestdauer von 3 Jahren euglykämischer Stoffwechsellage nach Transplantation erforderlich ist.

Bisher gewonnene Ergebnisse des Einflusses der simultanen Nieren-Pankreas-Transplantation auf die Sekundärkomplikation der Diabeteserkrankung sollen im Folgenden zusammengefasst dargestellt werden.

### **2.4.1 Diabetische Retinopathie**

Ein großer Anteil der Pankreastransplantatempfänger leidet bereits über eine fortgeschrittene und damit nahezu irreversible Retinopathie. Zudem weist eine hohe Anzahl der Patienten in der Anamnese bereits eine panretinale Laserkoagulation auf, welche weitere Verlaufsinterpretationen, insbesondere in Bezug auf Zustand nach Transplantation, sehr erschweren wenn nicht unmöglich machen.

Es scheint jedoch, bei Vorliegen einer milderen Retinopathie, durchaus zu einer längerfristigen Stabilisierung wenn nicht sogar Verbesserung der Retinopathie nach Transplantation zu kommen und eine Reduktion der erforderlichen ophthalmologischen Eingriffe zu erreichen [63]. Diese Verbesserungen zeigen sich jedoch meist erst nach einem Zeitraum von mindestens 3 Jahren nach Transplantation [41]. Insgesamt entwickelt jedoch ein großer Anteil der Patienten im Laufe der Zeit nach erfolgreicher Pankreastransplantation eine Katarakt. Ursächlich hierfür scheint im wesentlichen die langfristige Immunsuppression, insbesondere die Steroidtherapie, sowie eine vorausgegangene Dialysetherapie zu sein [55].

### **2.4.2 Diabetische Neuropathie**

Eine signifikante Verbesserung der sensomotorischen Polyneuropathie konnte in einigen Studien frühestens 2 Jahre nach erfolgreicher Transplantation nachgewiesen werden [44], [50], [71]. Da die Ätiologie der Polyneuropathie bei diesen Patienten sicherlich eine Mischform aus Urämie und Diabetes ist, ist zunächst nicht differenzierbar, auf welchem Mechanismus die Verbesserung der Symptome basiert. Untersuchungen an Diabetesprieten mit alleiniger Nierentransplantation im Vergleich mit Doppeltransplantierten haben jedoch gezeigt, dass es zwar auch bei den Nierentransplantierten zu der beschriebenen verbesserten Symptomatik gekommen ist, im Langzeitverlauf aber die wieder erreichte euglykämische Stoffwechsellage von wesentlich größerer Bedeutung für eine Verbesserung der neurologischen Beschwerden ist [71].

### **2.4.3 Diabetische Nephropathie**

Die erneute Entwicklung einer diabetischen Nephropathie der Spenderniere bei Diabetespatienten nach alleiniger Nierentransplantation ist eine Beobachtung, die bereits 2 Jahre nach Nierentransplantation histologisch nachweisbar ist.

In dem Falle der simultanen Pankreas-Nierentransplantation konnte Wilczek et al [75] zeigen, dass die wieder hergestellte Pankreasfunktion eindeutig präventiven Charakter bezüglich der Ausbildung einer diabetischen Nephropathie besitzt.

Darüber hinausgehend konnte bei alleiniger Pankreastransplantation eine Stabilisierung und Rückbildung der diabetischen Nephropathie im Stadium 3 nach Mogensen gefunden werden [21]. Die histologisch nachweisbare Rückbildung der diabetischen Nephropathie ist jedoch ein sehr langsamer Prozess und bedarf durchaus bis zu 10 Jahre nach erfolgreicher Transplantation.

### **2.4.4 Makroangiopathie**

Aus pathophysiologischer Sicht der Entstehung und Progression einer Angiopathie ist das Lipid - und Lipoproteinprofil von großer Wichtigkeit.

Dieses scheint generell nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation zwar sichtbar verbessert zu sein, aber insbesondere das Lipoproteinprofil weicht in einem überwiegenden Anteil von dem Normalprofil ab. Allgemein werden ein niedrigerer Nüchterntriglyceridspiegel und leicht erhöhte VDVL, HDL- sowie auch LDL Konzentrationen vorgefunden [22], [31].

Wie bei allen vorliegenden Sekundärkomplikationen ist für den Einfluss auf die Makroangiopathie vor allem das vor Transplantation bestehende vaskuläre Risikoprofil von maßgeblicher Bedeutung. In einer von Hopt und Drognitz durchgeführten Langzeitstudie [30] konnte gezeigt werden, dass die 10-Jahresüberlebensrate von Patienten, welche vor Transplantation einen Myocardinfarkt erlitten hatten, nach erfolgreicher Transplantation von 75 % auf 29 % gesunken ist.

Bezüglich der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit scheint das Risiko einer Amputation um so größer zu sein, je länger die Dialysepflichtigkeit vor Transplantation bestand. Des weiteren erhöht die immunsuppressive Therapie die Gefahr von Komplikationen wie Wundheilungsstörungen und Infektionen [76]. Somit muss mit Amputationen auch nach erfolgreicher Transplantation gerechnet werden, was für die Langzeitbetreuung der transplantierten Patienten von großer Wichtigkeit ist.

### **2.4.5 Mikrozirkulation**

Die Daten zum Schicksal mikroangiopathischer Komplikationen nach erfolgreicher Pankreastransplantation sind wesentlich zahlreicher als die makroangiopathischer Komplikationen. Mit Hilfe von nicht-invasiven Untersuchungen wie der transcutanen Sauerstoffpartialdruckmessung, der Re-Oxygenierungszeit des Fußes und der Nagelbettkapillaroskopie der Finger konnte in einem großen Anteil der Patienten eine eindeutige Verbesserung der Mikrozirkulation etwa 3 Jahre nach Transplantation nachgewiesen werden [1], [17]. Erwähnenswert auch hier, dass diese Verbesserungen vorwiegend für die doppeltransplantierten Patienten, nicht aber für die alleinig Nierentransplantierte gelten. Bezüglich gegenteiliger Beobachtungen, die keine eindeutigen Verbesserungen zeigen konnten [24], gibt es Vermutungen, dass sowohl die Substanz Tacrolimus als auch Cyclosporin für die Entwicklung einer Mikroangiopathie verantwortlich sein können und somit nicht alle Patienten von dieser Verbesserung profitieren können [6], [77].

## **2.5 Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel nach Pankreastransplantation**

### **2.5.1 Euglykämische Stoffwechsellaage**

Die Auswirkungen auf den Glucosestoffwechsel nach erfolgreicher Pankreastransplantation sind inzwischen umfassend untersucht worden. Das Ziel, durch eine wiederhergestellte endogene Insulinsekretion eine euglykämische Stoffwechsellaage zu erreichen, konnte in den meisten Fällen erreicht werden und eine exogene Insulinzufuhr wurde überflüssig. Der HbA<sub>1c</sub> Wert lag in den meisten der aufgeführten Studien, einschließlich den Langzeituntersuchungen bis zu 18 Jahren nach Transplantation, unter 5,5 % [4], [20], [67].

Darüber hinaus ist die Gefahr von wiederholten und mit Komplikationen behafteten Hypoglykämien nach erfolgreicher simultaner Nieren-Pankreas-Transplantation nahezu verschwunden [37].

### **2.5.2 Periphere Hyperinsulinämie**

Bemerkenswert ist jedoch, dass die normoglykämischen Bluglucosewerte im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen mit einer auffallenden peripheren Hyperinsulinämie von bis zu teilweise 3-8 fach erhöhten basalen Plasma-Insulinspiegeln einhergehen [43], [53].

Der wichtigste Grund hierfür ist das OP-Verfahren. Durch den venösen Anschluss des Pankreastransplantates an die V. iliaca bzw. die V. cava inferior an den systemischen Kreislauf wird die physiologische hepatische Insulinextraktion umgangen und es gelangen größere Mengen Insulin in den zentralen Kreislauf.

Physiologisch werden ca. 50 % des ausgeschütteten Insulins durch den „First Pass Effect“ von der Leber eliminiert. Infolgedessen kommt es zu einem deutlichen Anstieg der beobachteten peripheren Insulinkonzentration nach dem Eingriff.

Tatsächlich zeigten Ergebnisse von Transplantationen, bei welcher das neuere Verfahren der portalen Drainage angewendet und somit das venöse Blut des Organs an die Pfortader angeschlossen wurde, einen deutlichen Rückgang der basalen Hyperinsulinämie [29].

Aber auch andere Faktoren werden ursächlich für die Hyperinsulinämie diskutiert.

So wurde nach durchgeführter Pankreas-Nierentransplantation eine auffallende Insulinresistenz des extrahepatischen Gewebes beschrieben [8], [11], [36], [53], auf dessen Entstehungsmechanismus im weiteren Verlauf noch genauer eingegangen werden soll.

### **2.5.3 Insulinausschüttung nach Glucosestimulus**

Von besonderer Bedeutung für die Funktionalität des Pankreas ist die Reaktion der Insulinausschüttung durch die  $\beta$ - Zellen nach Stimulation durch intravenöse Glucosegaben (IVGTT = intravenöser Glucose Toleranz Test), bzw. einer oralen Glucosezufuhr (OGTT = Oraler Glucose Toleranz Test). Die überwiegende Anzahl der Autoren betrachtet eine adäquate Insulinsekretion nach durchgeführter Glucosebelastung als einen aussagekräftigen Parameter für eine entsprechende Funktionalität der transplantierten  $\beta$ -Zellmasse [8], [20], [67], [65]. Die physiologische Insulinausschüttung nach Glucosereiz oder einer gemischten Mahlzeit erfolgt biphasisch (erster ratenabhängiger Insulingipfel nach 1-3 Minuten, gefolgt von einer zweiten Phase) [46]. Eine insuffiziente Insulinfreisetzung in der ersten frühen Phase gilt als zuverlässiger Indikator für eine gestörte  $\beta$ - Zellfunktion. Bei den Diabetes Typen (Typ-1- und Typ-2-Diabetes) ist diese erste Phase schon frühzeitig vermindert oder aufgehoben.

Eine andere Möglichkeit, die Insulin-Sekretionskapazität der  $\beta$ -Zellen zu prüfen, ist die Bestimmung des AUC Wertes (Area under the curve). Bei dieser Darstellung wird die Insulinsekretion nicht direkt anhand ihres Kurvenverlaufes verfolgt, sondern mithilfe einer Integralrechnung kann die Fläche des Graphen für festgelegte Zeitspannen (hier 1. und 2. Phase der Insulinausschüttung) und damit indirekt die erfolgte Insulinausschüttung quantifiziert werden.

### **2.5.4 C-Peptidverlauf**

Ein weiterer relevanter Stoffwechselfparameter in der Beurteilung des Insulinverhaltens nach Pankreastransplantation ist das C-Peptid. Durch proteolytische Spaltung wird physiologisch aus dem Proinsulin das zweikettige Insulinmolekül herausgetrennt, wobei das C-Peptid übrig bleibt und in äquimolarer Konzentration ins Blut abgegeben wird. Anders als bei Insulin ist die hepatische Extraktion des C-Peptides nahezu vernachlässigbar. Vielmehr werden annähernd 85% nach glomerulärer Filtration durch die Niere wieder reabsorbiert, von der Niere abgebaut und die nicht metabolisierten Anteile renal eliminiert. Die durchschnittliche Halbwertszeit des C-Peptides beträgt ca. 33 Minuten, wohingegen die des Insulins nur wenige Minuten beträgt.

Die Bestimmung des Plasma oder Serum C-Peptides wird als Marker für die Insulinsekretion nach Pankreas-Nierentransplantation herangezogen. Bei nahezu allen Nierentransplantierten besteht jedoch, wenn auch nicht stark ausgeprägt, eine Nierenfunktionseinschränkung in Form einer reduzierten Clearance. Weiterhin ist bekannt, dass Patienten unter Cyclosporin Therapie selbst bei normalen Kreatininwerten eine erniedrigte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zeigen [7]. Aufgrund dessen kann es zu einer Überbestimmung des C-Peptides - und damit der Insulinsekretionsrate - kommen.

Katz et al [35] konnte beispielsweise bei dem Vergleich von Pankreas-Nieren- mit nur nierentransplantierten Patienten zeigen, dass die Nierenempfänger ohne Diabetes eine wesentlich niedrigere Insulinrate aufwiesen als die Doppeltransplantierten. Die C-Peptidkonzentration hingegen war in beiden untersuchten Gruppen nahezu gleich hoch.

Auch Osei et al [54] konnten ähnliche Ergebnisse finden: Während die basalen C – Peptidspiegel in beiden Gruppen gleich erhöht waren, zeigte die Gruppe der Nierentransplantierten nach Aufnahme einer gemischten Mahlzeit höhere C-Peptid Werte als die Pankreas- Nierentransplantierten.

Diese und weitere Untersuchungen führen zu der Annahme, dass die beobachteten basalen als auch postprandialen C–Peptidwerte in der Tat am ehesten aufgrund einer reduzierten Clearance und verlängerten Halbwertszeit dieses Polypeptids angesehen werden müssen. [7], [37], [58], [65]

Auch wenn der C-Peptidwert sicherlich die erhöhte Insulinkonzentration widerspiegelt, ist dieser Marker durch die oben beschriebenen Einflußgrößen nicht als alleiniger Repräsentant der Insulinsekretion geeignet und sollte immer im Zusammenhang mit der entsprechenden Insulinausschüttung und der Creatinin-Clearance interpretiert werden.

### **2.5.5 Stoffwechselfparameter unter Glucosebelastungstests**

Bei einer Vielzahl erfolgreich Pankreastransplantierten sind Nüchtern-glucose und HbA<sub>1c</sub> normal. Dagegen findet sich bei einem hohen Prozentsatz dieser erfolgreich Transplantierten in Provokationstesten (üblicherweise OGTT) eine gestörte Glukosetoleranz [20], [37], [45], [59]. Der Durchführung von Glucosebelastungstests kommt damit eine wichtige Bedeutung zu, da Änderungen der Glukoseverwertung bei noch normalen Nüchternwerten eine frühzeitige Organdysfunktion bedeuten können. Des weiteren könnte die Bestimmung der Insulinsekretion nach Glucosestimulation eine Dysfunktion der transplantierten insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen aufdecken [8], [59], [63]. Frühzeitige Erkennung einer Transplantatfunktionsstörung kann erhebliche therapeutische Konsequenzen haben.

### **3. Zielsetzungen und Fragestellungen**

Ziel der Arbeit ist es bei Menschen mit Typ-1-Diabetes nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation die Testverfahren OGTT sowie IVGTT, welche beide zur Beurteilung der endokrinen Pankreasfunktion herangezogen werden, hinsichtlich ihrer Aussagekraft bezüglich der Aufdeckung einer diabetischen Stoffwechsellage einzeln im Kurz- sowie Langzeitverlauf zu analysieren und untereinander zu vergleichen. Diese Funktionsdaten werden mit dem HbA<sub>1c</sub>-Wert und den Nüchtern-glucose- und Insulinwerten korreliert. Insgesamt liegen der Arbeit folgende Themenkomplexe zugrunde:

#### **3.1 Ergebnisdarstellung der einzelnen Testverfahren**

Zunächst wurde das Verfahren des IVGTT und des OGTT einzeln an dem jeweiligen Patientenkollektiv beurteilt und die klinischen Daten der beiden Gruppen getrennt aufgelistet.

Anhand der Ergebnisse des intravenösen Glucosetoleranztestes (Assimilationskoeffizient: K<sub>G</sub>-Wert) und des oralen Glukosetoleranztestes (120-Minuten-Blutglucosekonzentration) wurde das jeweilige Kollektiv in Gruppen verschiedener Glucosetoleranzstörungen unterteilt.

Für die so entstandenen Gruppen „normale“, „eingeschränkte“ und „pathologische“ Glucosetoleranz wurden dann die Verläufe der Blutglucose-, Insulin- und C-Peptidkonzentration während der Durchführung der beiden Glucosestimulationstests (IVGTT und OGTT) dargestellt und interpretiert.

#### **3.2 IVGTT und OGTT im Langzeitverlauf**

Bei einzelnen Patienten konnten Ergebnisse mehrerer IVGTTs und OGTTs im Langzeitvergleich dokumentiert werden.

Ziel war es, den Glucosestoffwechsel über mehrere Jahre zu beobachten und zu dokumentieren, ob sich positive oder negative Veränderungen des Glucosemetabolismus zeigen oder aber ob eine kontinuierlich gleiche Stoffwechsellage nach Transplantation vorliegt.

#### **3.3 Korrelation von IVGTT und OGTT**

Da beide Testverfahren herangezogen werden, die endokrine Pankreasfunktion zu beurteilen, ist eine entscheidende Frage, ob beide Verfahren beim gleichen Individuum zu übereinstimmenden Ergebnissen kommen und gleiche Aussagen zur Glukoseverwertung und  $\beta$ -Zellreserve getroffen werden können.



## 4. Methodik und Durchführung

### 4.1 Allgemeine Durchführung des OGTT

Unter standardisierten Bedingungen und im Fastenzustand (8-12 Stunden Fastenperiode) wurde eine venöse Infusion mit 0,9 % NaCl angeschlossen. Es erfolgte eine Blutentnahme zur Bestimmung der Basalwerte von: Nüchtern-glucose, HbA<sub>1c</sub>, Serum-Creatinin, C-Peptid, Insulin; Triglyceride, Cholesterin, HDL-, und LDL Cholesterin.

Dann wurde der Patient aufgefordert, 400 ml der Glucoselösung Dextro<sup>®</sup>-O.G.T (entspricht 100g Glucose) (Roche Diagnostics, Mannheim) in 3 - 4 Minuten zu trinken.

Anmerkung: Auf die inzwischen standardmässige Verabreichung von 75 g Glucose wurde verzichtet, da Anfang der 80er Jahre noch 100 g Glukose in der OGTT empfohlen wurde, und die prospektiven Untersuchungen aus Gründen der Vergleichbarkeit die Notwendigkeit der Gabe von 100 g Glucose erforderlich machten.

Nach verabreichter Glucoselösung erfolgen Blutentnahmen nach 30, 60 und 120 Minuten. Während der Testdurchführung wurde eine stressfreie, inaktive Ruheposition des Patienten gewährleistet.

#### Normwerte des OGTT:

Gemäß den WHO-Richtlinien [2] gelten folgende Richtwerte für die Beurteilung einer diabetischen Stoffwechsellaage [Tab.2].

Venöse Vollblut-Glucose, 120 Min. (nach Glucosebelastung von 75 g)	Grad Glucosetoleranz
< 6,7 mmol/l      (< 120 mg/dl)	Normale Glucosetoleranz (=NGT)
6,7 – 10 mmol/l    (120– 180 mg/dl)	Gestörte Glucosetoleranz (IGT=impaired glucose tolerance)
> 10 mmol/l      (> 180 mg/dl)	Diabetes mellitus (PGT=pathologische Glucosetoleranz)

***Tabelle 2: Grenzbereiche für die Beurteilung eines OGTT***

## 4.2 Allgemeine Durchführung des IVGTT

Unter standardisierten Bedingungen und im Fastenzustand (8-12 Stunden Fastenperiode) wird über einen venösen Zugang eine 0,9 %-NaCl-Infusion angeschlossen. Es erfolgt eine Blutentnahme zur Bestimmung der Basalwerte von: Nüchtern-glucose, HbA<sub>1c</sub>, Insulin, C-Peptid, Serum-Creatinin, Harnsäure, Triglyceride, Cholesterin, HDL-, und LDL-Cholesterin. Anschließend wird am anderen Arm in die Kubitalvene 0,5 g Glucose pro kg Körpergewicht innerhalb von 2-3 Minuten injiziert und Kochsalz nachinjiziert, um eine Phlebitis durch die hochmolare Glucoselösung zu verhindern.

Weitere Blutentnahmen werden in folgenden Abständen durchgeführt: 1, 3, 5, 10, 15, 25, 35, 45, 55 und 65 Minuten nach Glucoseinjektion.

Während der Testdurchführung ist eine stressfreie, inaktive Ruheposition des Patienten gewährleistet.

### Normwerte des IVGTT:

Für den mit Hilfe der Halbwertszeit der Glucoseelimination berechneten Assimilationskoeffizienten  $K_G$  sind in der Literatur [43], [18] folgende Grenzbereiche zur Festlegung der jeweiligen Glucosetoleranz angegeben, siehe hierzu [Tab.3].

Assimilationskoeffizient $K_G$ [%/min]	Grad Glucosetoleranz
< 0,9	Diabetische Stoffwechsellage (PGT)
0,9 – 1,1	Grenzwertig gestörte Glucosetoleranz (IGT)
> 1,1	Normale Glucosetoleranz (NGT)

***Tabelle 3: Richtlinien für die Beurteilung eines IVGTT***

## 4.3 Analytische Bestimmung der Stoffwechselfparameter

### Glucose

Die Blutglucosekonzentrationen im venösen Vollblut wurde mittels eines automatischen Analysegerätes Integra 800 bestimmt. Bei der Messmethode handelte es sich um eine enzymatische Referenzmethode mit Hexokinase.

### HbA<sub>1c</sub>

Die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub> erfolgte mittels einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC = high performance liquid chromatography, upper limit 6%).

### Insulin

Zur quantitativen Bestimmung des Insulins wurde der Testkit der Firma ADALTIS® verwendet. Hierbei wird mithilfe eines standardisierten Radioimmunoassay-Verfahrens die Insulinkonzentration ermittelt (Sensitivität 1 µU/ml, mittlerer Variationskoeffizient 6%).

### C-Peptid

Zur Bestimmung der C-Peptidkonzentration wurde ebenfalls der Testkit der Firma ADALTIS® verwendet. Wie bei der Bestimmung der Insulinkonzentration wird das quantitative C-Peptid mithilfe eines standardisierten Radioimmunoassay-Verfahrens ermittelt.

## 4.4 Berechnung des Assimilationskoeffizienten

Mit Hilfe einer halblogarithmischen graphischen Darstellung der Messwerte und Berechnung der Halbwertszeit der Glucoseelimination kann mit folgender Gleichung der Assimilationskoeffizient  $K_G$  (Glucoseabbaurate) berechnet werden:

$$K_G = \frac{\ln 2}{t} * 100 \quad t = \text{Halbwertszeit}$$

## 4.5 Berechnung des AUC Wertes

Die Berechnung der Fläche unter dem Kurvenverlauf der Insulinsekretion AUC (area under the curve) wird mittels numerischer Integration anhand der Trapezmethode durchgeführt, und für den IVGTT und OGTT folgendermaßen bestimmt:

$$AUC_{\text{Ins 1. Phase (unter IVGTT)}} = 0,5 * (0,5 * \text{Ins}_0 + \text{Ins}_1 + \text{Ins}_3 + 0,5 * \text{Ins}_5)$$

$$AUC_{\text{Ins 2. Phase (unter IVGTT)}} = 0,5 * (0,5 * \text{Ins}_{10} + \text{Ins}_{15} + \text{Ins}_{25} + \text{Ins}_{35} + \text{Ins}_{45} + \text{Ins}_{55} + 0,5 * \text{Ins}_{65})$$

$$AUC_{\text{Insulin (unter OGTT)}} = \frac{\text{BG}_0 + \text{BG}_{30} * 30}{2} + \frac{\text{BG}_{30} + \text{BG}_{60} * 30}{2} + \frac{\text{BG}_{60} + \text{BG}_{120} * 60}{2}$$

## 4.6 Statistische Methoden und Anwendungen

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Softwareprogramms WinStat ®, Version 2005.1.

#### **4.6.1 Darstellung der Daten**

Soweit nicht anders angegeben, erfolgt die Darstellung der Daten als arithmetischer Mittelwert ( $M$ )  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Bei einigen Daten erfolgte darüber hinausgehend die Angabe der Minimal- und Maximalwerte (range).

#### **4.6.2 Prüfung der Gruppen auf signifikante Unterschiede**

Die Ergebnisse aller untersuchten Gruppenkollektive wurden auf eine Normalverteilung der Daten untersucht (Kolmogorov-Smirnov-Test). Dies ist entscheidend für die weitere Testauswahl bezüglich der Prüfung signifikanter Unterschiede eines Merkmales zweier unterschiedlicher Gruppen.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung konnte die Prüfung der Signifikanz mit Hilfe des Student-t-Testes für unverbundene Stichproben durchgeführt werden, wobei  $p < 0,05$  das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes beweist.

Handelte es sich jedoch nicht um eine Normalverteilung des untersuchten Kollektives, wurde der Mann-Whitney-U-Test, bei dem es sich um einen Rangsummentest handelt, angewendet. Wie bei dem t-Student-Test beweist auch hier ein Wert  $p < 0,05$  das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes des beobachteten Merkmales.

Für den Fall des Vergleiches eines Merkmales zwischen 3 Gruppen wurde der Rangsummentest nach Kruskal Wallis angewendet, wobei ebenfalls ein Wert  $p < 0,05$  das Vorliegen eines signifikanten Unterschiedes bezüglich des untersuchten Merkmales bedeutet.

#### **4.6.3 Korrelation zwischen zwei Parametern innerhalb einer Gruppe**

Die Beurteilung der Korrelation verschiedener Parameter innerhalb einer Gruppe erfolgte mittels der Bestimmung des Pearson Korrelationskoeffizienten. Hierbei besteht bei einem Wert  $r < 0$  eine negative und bei  $r > 0$  eine positive Korrelation der untersuchten Parameter.

Es gilt hierbei, dass der Zusammenhang umso stärker ausgeprägt ist, je näher der Wert von  $r$  bei 1 liegt.

Zur anschaulicheren Darstellung wurden die relevanten Messergebnisse mittels einer Regressionsgeraden und einer Punktwolke auch graphisch dargestellt.

#### **4.6.4 Vergleich zweier Testverfahren hinsichtlich übereinstimmender Ergebnisse**

Um zwei Testverfahren dahingehend zu untersuchen, ob diese zu übereinstimmenden oder widersprüchlichen Ergebnissen kommen und in welcher Häufigkeit dieses zutrifft, eignet sich der Fisher's exakte Test (für zweiseitige Fragestellungen). Das Ergebnis des p-Wertes gibt

Aufschluss darüber, wie wahrscheinlich Abweichungen von der erwarteten Häufigkeit sind. Ist  $p < 5 \%$  muss die Nullhypothese verworfen werden, dass signifikante Abweichungen vorliegen.

#### **4.6.5 Überprüfung zweier Messreihen im Langzeitvergleich**

Um bestimmte Parameter auf ihre gleiche Verteilung (oder eben auch Veränderung) zu zwei unterschiedlichen Zeiten zu überprüfen, eignet sich der Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben (Rangsummentest).

Somit kann z.B. beobachtet werden, ob sich ein bestimmter Parameter über einen festgelegten Zeitraum verändert hat oder nahezu konstant geblieben ist. Bei  $p < 0,05$  liegt ein signifikanter Unterschied zur vorherigen Messreihe vor.

#### **4.7 Beschreibung des Patientenkollektives**

Insgesamt liegt der Arbeit ein Kollektiv von Patienten zugrunde, welche sich im Zeitraum von April 1982 - Januar 2003 im Münchener Transplantationszentrum einer simultanen Pankreas-Nieren-Transplantation (SPK) unterzogen haben. Die im Rahmen der postoperativen Nachsorgeuntersuchungen erforderlichen Glucosebelastungstests zur Verlaufskontrolle wurden zwischen Juli 1982 und Dezember 2003 durchgeführt. Bei allen Patienten lag nach ausführlicher Diskussion eine Zustimmung zu den Testungen vor. Alle Untersuchungen folgten den GCP-Guidelines.

##### **4.7.1 Patientengruppen**

Insgesamt stand für die Durchführung der Glucosebelastungsteste ein Kollektiv von 170 Patienten zur Verfügung, welche nach durchgeführter simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation nicht wieder insulinpflichtig wurden.

Hiervon nahmen 119 Patienten an einer IVGTT und alle 170 Patienten an einer OGTT teil. Alle Patienten waren nach ausführlicher Aufklärung über den Sinn der Testung des Pankreastransplantates bereit, an diesen Untersuchungen teilzunehmen.

Die größere Anzahl der durchgeführten OGTT beruht darauf, dass der OGTT routinemässig für die Beurteilung der Glucoseverwertung bei Transplantatierten national und international eingesetzt wird. Der OGTT ist praktikabler sowie weniger aufwendig und weniger belastend für den Patienten und Untersucher. Da eine Vielzahl von Patienten nach jahrzehntelangem Diabetes Magenentleerungsstörungen aufweisen kann, und die OGTT-Werte aus Glucoseverwertung und Magenentleerung resultieren, war es sinnvoll, mögliche Probleme der Beurteilung der OGTT durch Störungen der Magenentleerung zu umgehen und den IVGTT durchzuführen.

Aus logistischen, persönlichen oder organisatorischen Gründen war eine Testung bei einigen Patienten nur 1-2 mal möglich. Bei 17 Individuen konnte eine Langzeitbeobachtung von bis zu 9 Jahren für den IVGTT und von bis zu 15 Jahren für den OGTT durchgeführt werden.

Das gemeinsame Kollektiv von Patienten, bei welchen innerhalb weniger Tage sowohl der IVGTT als auch der OGTT durchgeführt wurden, welches für den Vergleich der beiden Tests untereinander unerlässlich ist, beläuft sich auf eine Gruppe von 49 Individuen.

Zusammenfassend ergeben sich folgende beobachtete Patientengruppen:

- Darstellung der Testergebnisse nach IVGTT von 119 Patienten
- Darstellung der Testergebnisse nach OGTT von 170 Patienten
- Vergleich von IVGTT und OVGTT bei 49 Patienten
- Beobachtung des Langzeitverlaufes des IVGTT über einen Zeitraum von 0 bis max. 9 Jahren bei 17 Patienten
- Beobachtung des Langzeitverlaufes des OGTT über einen Zeitraum von 0 bis max. 15 Jahren bei 17 Patienten

#### **4.7.2 Klinische Charakteristika**

Eine Übersicht der einzelnen klinischen Daten der beiden Gruppen ist in Tabelle 5 zusammengefasst.

Bei 21 Patienten der Gruppe OGTT konnten keine eindeutigen Angaben bezüglich der Dauer der Diabeteserkrankung und der Zeit der vorausgegangenen Dialysepflichtigkeit gemacht werden. Somit bezieht sich hier der Durchschnittswert dieser benannten Parameter auf ein reduziertes Kollektiv von 149 Patienten. Die entsprechend reduzierte Anzahl ist durch die Angabe „n“ in der Tabelle gekennzeichnet.

Neben der Darstellung klinischer Daten in Tabelle 4 soll noch auf weitere wichtige Fakten eingegangen werden:

Bei 8 Patienten wurde aufgrund von Transplantatversagen eine 2. Pankreastransplantation durchgeführt. In allen Fällen lag die erste Transplantation jedoch soweit zurück, dass die 2. erfolgreiche Transplantation als Zeitpunkt für alle beschriebenen Datenerhebungen angenommen wurde. Fünf Patienten des Kollektivs sind zwischenzeitlich verstorben. Allerdings lag der Sterbezeitpunkt bei allen 5 Patienten nach Abschluss der Untersuchung, so dass alle Daten verwendet werden konnten. Zu erwähnen ist, dass bei 4 der Verstorbenen die transplantierten Organe zum Zeitpunkt des Todes volle Funktion aufwiesen, wohingegen bei einem Verstorbenen eine chronische Pankreasabstoßung sowie eine erneute

Dialysepflichtigkeit (auch nach zwischenzeitlich erfolgter zweiter isolierten Nierentransplantation) beschrieben wurden.

Bei 3 Patienten kam es nach Abschluss der Studie im weiteren Verlauf zu einer chronischen Abstoßung bzw. Organverschlechterung. Zum Zeitpunkt der Testdurchführungen wies jedoch lediglich ein Patient eine diskrete Verschlechterung im OGTT auf. Das sich später entwickelnde Organversagen konnte zu diesem Zeitpunkt mit keinem auffälligen Laborparameter vorhergesagt werden.

Das beobachtete Kollektiv beinhaltet keine Patienten, die nach erfolgreicher Transplantation erneut insulinpflichtig wurden und die Transplantation somit als nicht erfolgreich gewertet werden musste. Auch wurden Patienten mit einer wieder erforderlichen Dialysetherapie nach Transplantation, bei allerdings voll funktionsfähigem Pankreas, nicht mit in die Studie einbezogen.

	IVGTT (zw. 02/ '92 - 12/ '03)	OGTT (zw. 07/ '82 - 11/ '03)
<b>Anzahl n</b>	119	170
<b>Geschlecht (m / w)</b>	75 / 44	100 / 70
<b>OP- Verfahren (BD / DD / OT) <sup>1</sup></b>	54 / 48 / 17	93/ 46/ 31
<b>Alter zum PTX Zeitpunkt (Jahre)</b>	38,25 ± 0,73 (19-59)	37,77 ± 0,65 (22-56)
<b>Dauer der Diabeteserkrankung <sup>2</sup> (Jahre)</b>	25,39 ± 0,67 (13-48) (für n=101)	26,30 ± 0,53 (14-50) (für n=142)
<b>Dauer der Dialysepflichtigkeit <sup>2</sup> (Monate)</b>	30,96 ± 2,14 (0-126) (für n=110)	32,42 ± 1,65 (0-97) (für n=138)
<b>Transplantation erfolgte im Zeitraum</b>	05/ '84 - 01/ '03	04/ '82 - 01/ '03
<b>Legende:</b> <sup>1</sup> OP-Verfahren: PTX = Pancreastransplantation BD = Blasendrainagetechnik DD = Darmdrainagetechnik OT = Okklusionstechnik <sup>2</sup> zum Zeitpunkt der Transplantation		

**Tabelle 4: Klinische Charakteristika der Patientenkollektive**



## 5. Ergebnisse

### 5.1 Intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT)

#### 5.1.1 Laborparameter unter Berücksichtigung der verschiedenen IVGTT-Assimilationsgruppen

Betrachtet man zunächst die Gesamtgruppe von 119 Patienten, an welcher der IVGTT nach Transplantation durchgeführt wurde, zeigt sich, dass die Durchschnittswerte sowohl für die Nüchternblutglucose ( $84,34 \pm 1,49$  mg/dl) als auch für den HbA<sub>1c</sub>-Wert ( $4,79 \pm 0,06$  %) nach Transplantation im Normbereich liegen.

Ähnlich vergleichbare positive Ergebnisse finden sich in vergleichbaren Studien [9], [39], [53], [54], [67], welche ebenfalls eine Normalisierung der Nüchternblutglucose und des HbA<sub>1c</sub> Wertes in einem überwiegenden Anteil der Patienten nach Pankreastransplantation beschreiben.

Zur Überprüfung, ob nach erfolgtem Glucosestimulus die Glucose, bedingt durch eine reaktive Insulinausschüttung, in einem adäquatem Zeitraum abgebaut wird, wird bei der intravenösen Glucosebelastung der Assimilationskoeffizient  $K_G$  herangezogen.

Für das hier vorliegende Patientenkollektiv ergab sich folgende Aufteilung:

$K_G > 1,1$  %/min (= Ass.koeff. Grad 1, normale Glucosetoleranz): 74 Patienten (= 62,18 %)

$K_G 0,9-1,1$  %/min (= Ass.koeff. Grad 2, eingeschränkte Glucosetoleranz): 22 (=18,49 %)

$K_G < 0,9$  %/min (= Ass.koeff. Grad 3, diabetische Glucosetoleranz): 23 (=19,33 %)

Betrachtet man nun die Nüchternblutglucose- und HbA<sub>1c</sub>-Werte in den einzelnen Gruppen, ergibt sich für die Gruppe mit normaler Glucosetoleranz ein durchschnittlicher HbA<sub>1c</sub> Wert von 4,62 % und ein Nüchternblutglucosewert von 78,35 mg/dl. Signifikant höhere Werte sind entsprechend bei den Gruppen mit niedrigeren Assimilationskoeffizienten zu finden.

Eine genaue Auflistung der Durchschnittswerte, unterteilt nach Assimilationsgrad, findet sich in Tabelle 5.

Die 3 Gruppen wurden mithilfe des Kruskal-Wallis (H)-Test auf signifikante Unterschiede in den beobachteten Merkmalen untersucht.

Hieraus ergibt sich für die Parameter Nüchternblutglucose, HbA<sub>1c</sub> Wert, AUC<sub>Insulin 1. und 2. Phase</sub> sowie Creatinin eine deutliche Signifikanz ( $p < 0,05$ , bzw.  $P < 0,001$ ) hinsichtlich der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Beobachtete Gruppen	IVGTT insges.	Ass.koeff. > 1,1	Ass.koeff. 0,9-1,1	Ass.koeff. < 0,9	P (Signifikanz - niveau)
		(NGT Grad 1)	(IGT Grad 2)	(PGT Grad 3)	
<b>Anzahl Patienten n</b>	119	74	22	23	
<b>Nüchtern-BG [mg/dl]</b>	84,34 ± 1,49	78,35 ± 1,25	87,64 ± 2,54	100,65 ± 4,61	** , # , +++
<b>HbA<sub>1c</sub> Wert [%]</b>	4,79 ± 0,06	4,62 ± 0,07	4,92 ± 0,14	5,22 ± 0,2	* , ns , ++
<b>Nüchtern Insulin [mU/l]</b>	21,31 ± 1,14	24,05 ± 1,59	18,09 ± 1,57	15,34 ± 1,94	* , ns , +++
<b>AUC Ins. 1.Phase [µU/ml/min]</b>	277,72 ± 17,0	358,22 ± 20,88	180,9 ± 16,68	111,31 ± 22,18	*** , ### , +++
<b>AUC Ins. 2. Phase [µU/ml/min]</b>	3524,38 ± 174,3	4100,32 ± 238,18	3052,73 ± 222,18	2122,48 ± 212,21	* , ### , +++
<b>Serum-Creatinin [mg/dl]</b>	1,66 ± 0,12	1,39 ± 0,07	1,71 ± 0,31	2,5 ± 0,43	ns , # , +++
<b>Harnsäure [mg/dl]</b>	6,8 ± 0,18	6,8 ± 0,19	6,4 ± 0,42	7,2 ± 0,52	ns , ns , ns
<b>Triglyceride [mg/dl]</b>	114,6 ± 5,12	112,4 ± 6,19	109,5 ± 12,98	127,6 ± 14,31	ns , ns , ns
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	195 ± 4,48	195,5 ± 5,29	200,4 ± 9,15	190,9 ± 13,78	ns , ns , ns
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	67,9 ± 2,79	70,5 ± 4,05	66 ± 5,57	62,4 ± 5,23	ns , ns , ns
<b>LDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	111 ± 3,56	109,8 ± 4,62	115,6 ± 9,71	110,3 ± 8,30	ns , ns , ns

NGT vs. IGT : \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001; ns = nicht signifikant, Mean ± SEM

IGT vs. PGT : # p < 0,05, ## p < 0,01; ### p < 0,001

NGT vs. PGT : + p < 0,05; ++ p < 0,01, +++ p < 0,001

**Tabelle 5: Metabolische Parameter des Patientenkollektives IVGTT**

Für die weiteren Parameter Harnsäure, Triglyceride, Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin konnten keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen beschrieben werden und das gesamte Kollektiv zeichnet sich durch eine homogene Verteilung der Lipidstoffwechselfparameter aus. Sowohl die Durchschnittswerte der Lipoproteine als auch für Cholesterin und Triglyceride liegen für alle Gruppen im unteren Normbereich.

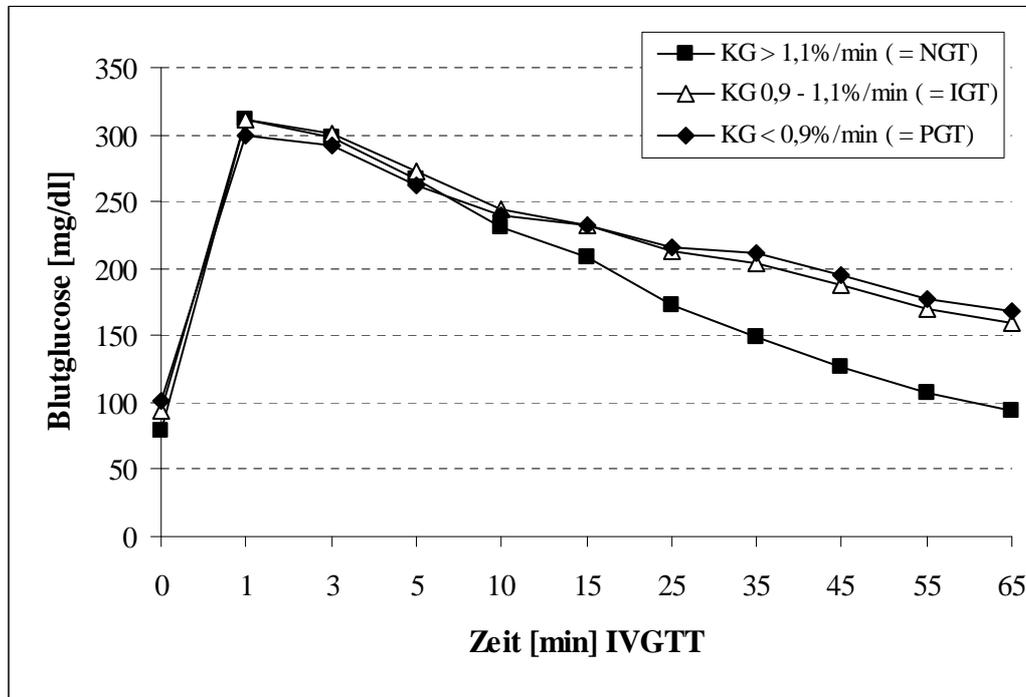
Die jeweiligen Ergebnisse der drei verschiedenen Gruppen 'Normale Glucosetoleranz' (NGT), 'Impaired Glucose Tolerance' (IGT) und 'Pathologische Glucosetoleranz' (PGT) wurden mithilfe des Rangsummentests nach Kruskal Wallis für die einzelnen Meßzeitpunkte hinsichtlich ihrer Signifikanz untersucht. Die genaue Auflistung der Werte ist für die verschiedenen Meßreihen Blutglucose, C-Peptid sowie Insulinverlauf in Tabelle 6 dargestellt.

IVGTT	Signifikanzniveau p der einzelnen Messergebnisse für <b>Blutglucose</b>	Signifikanzniveau p der einzelnen Messergebnisse für <b>C-Peptid</b>	Signifikanzniveau p der einzelnen Messergebnisse für <b>Insulin</b>
<b>0 min</b>	** , # , +++	ns, ns, ns	* , ns, +++
<b>1 min</b>	ns, ns, ns	***, ns, +++	***, ###, +++
<b>3 min</b>	ns, ns, ns	** , ns, +++	***, ##, +++
<b>5 min</b>	ns, ns, ns	***, ns, +++	***, ###, +++
<b>10 min</b>	ns, ns, ns	***, ns, +++	***, ##, +++
<b>15 min</b>	** , ns, +	** , ns, +++	***, ##, +++
<b>25 min</b>	***, ns, +++	** , ns, +++	***, ##, +++
<b>35 min</b>	***, ns, +++	** , ns, +++	ns, ##, +++
<b>45 min</b>	***, ns, +++	* , ns, ++	ns, ##, +++
<b>55 min</b>	***, ns, +++	ns, ns, ns	ns, ##, ns
<b>65 min</b>	***, #, +++	ns, ns, ns	***, ##, ns
NGT vs. IGT : * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; ns = nicht signifikant IGT vs. PGT : # p < 0,05, ## p < 0,01; ### p < 0,001 NGT vs. PGT : + p < 0,05; ++ p < 0,01, +++ p < 0,001			

**Tabelle 6: Darstellung der Signifikanzwerte für die Ergebnisse unter IVGTT**

### 5.1.2 Blutglucoseverlauf nach IVGTT

Für den Blutglucoseverlauf nach intravenöser Glucosebelastung ergibt sich für die drei Gruppen NGT, IGT und PGT der in [Abb.3] dargestellte Verlauf.



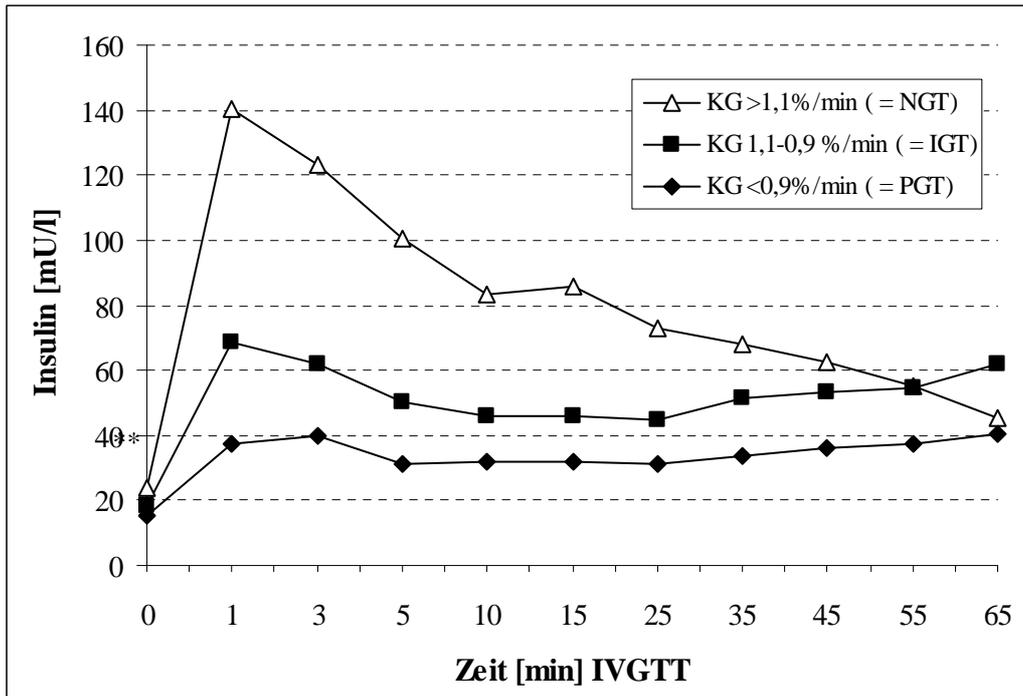
**Abbildung 3: Blutglucoseverlauf unter IVGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen**

Für alle benannten Gruppen gilt, dass der maximale Blutglucoseanstieg 1 Minute nach Applikation der Glucose erreicht wird, um dann in den folgenden weiteren 64 Minuten der Testdurchführung langsam zu fallen.

Die Gruppen IGT und PGT fallen bereits durch einen höheren Nüchternblutglucosespiegel als Ausgangswert auf ( $87,64 \pm 2,54$  mg/dl bzw.  $100,65 \pm 4,61$  mg/dl) und heben sich mit deutlicher Signifikanz ( $p < 0,05$ ) von dem Nüchternblutglucosewert ( $78,35 \pm 1,24$  mg/dl) der Gruppe mit normaler Glucosetoleranz ab. Signifikant erhöht sind die von der IGT und PGT Gruppe erreichten Blutglucosespiegel nach der 65. Minute ( $151,27 \pm 5,3$  mg/dl bzw.  $167,87 \pm 5,9$  mg/dl) im Vergleich zu der NGT Gruppe ( $93,85 \pm 2,87$  mg/dl). Dennoch weisen alle Gruppen normale Nüchternblutglucosewerte auf.

### 5.1.3 Verlauf der Insulinausschüttung nach IVGTT

Bezüglich der Insulinsekretion der Gruppe NGT zeigt sich ein positiver linearer Zusammenhang zwischen den Insulin- und Blutglucosewerten der gleichen Gruppe ( $r=0,97$ ,  $p < 0,005$ , berechnet anhand der Mittelwerte für Blutglucose und Insulin zu den verschiedenen Messzeitpunkten). Siehe hierzu auch [Abb.4].



**Abbildung 4: Insulinverlauf unter IVGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen**

So zeigt auch die Insulinsekretion der Gruppe mit normaler Glucosetoleranz einen markanten Anstieg innerhalb der ersten Minute ( $140,32 \pm 8,21$  mU/l), gefolgt von einem Abfall bis zur 10. Minute.

Der erneute zweite diskrete Anstieg in den hierauf folgenden 5 Minuten führt zu dem angedeuteten Bild der 2 Phasen-Insulinausschüttung, wie sie physiologisch auch bei gesunden Probanden vorzufinden ist.

Allerdings liegen die durchschnittlichen Insulinkonzentrationen bei den Pankreas transplantierten Patienten deutlich über den unter Testbedingungen erreichten Konzentrationen der Normalbevölkerung. So lag bei einer Kontrollgruppe gesunder Probanden die Maximalkonzentration 1 Minute nach i.v. Glucosegabe bei  $41,43$  mU/l und nach der 65. Minute nur noch bei  $10,35$  mU/l [54].

Zwischen den beiden Gruppen IGT und PGT zeigt sich ein insgesamt ähnlicher Verlauf. Während jedoch in der IGT Gruppe das Muster der 2 Phasen-Insulinausschüttung in deutlich abgeschwächter Form noch nachzuvollziehen ist, ist dieses in der PGT verloren gegangen und es stellt sich das Bild einer monophasischen und reduzierten Insulinausschüttung dar.

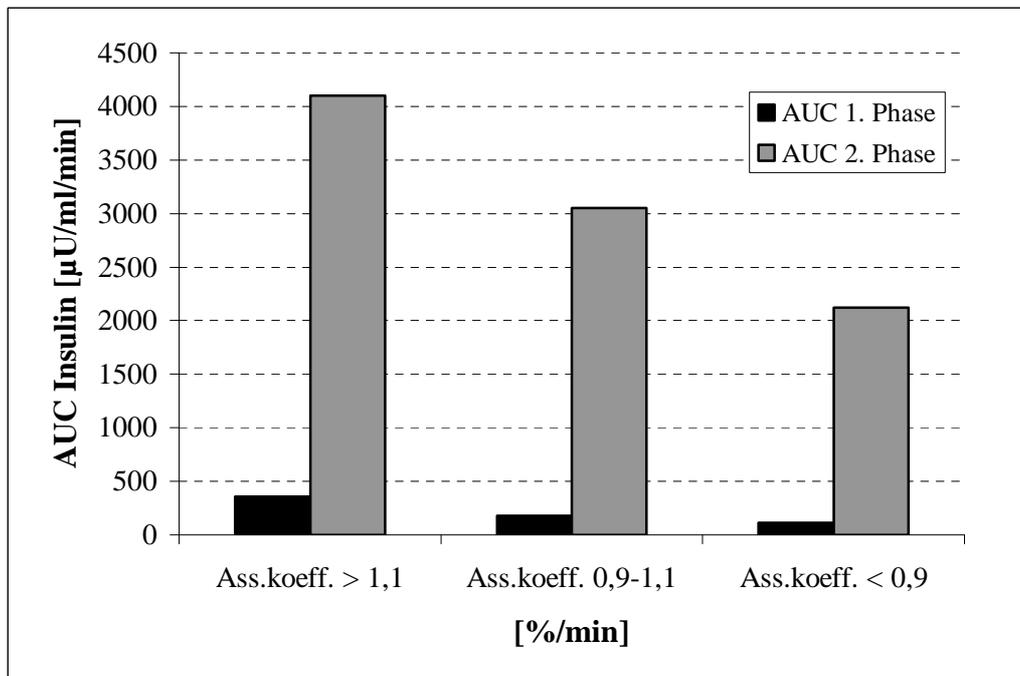
Die Maximalwerte der provozierten Insulinausschüttung liegen deutlich unter denen der NGT Gruppe. Während die IGT Gruppe nach der ersten Minute mit  $68,64 \pm 5,86$  mU/l noch ca. 50 % des NGT Wertes erreicht, wird in der PGT Gruppe eine Maximalkonzentration von  $39,76 \pm 8,85$  mU/l beobachtet. Diese entspricht lediglich noch ca. 29 % des NGT Wertes. Zudem verzögert sich in dieser Gruppe die Insulinantwort geringfügig dahingehend, dass diese Maximalkonzentration erst nach der 3. Minute beobachtet werden kann.

Entsprechend des Musters des reduzierten Sekretionsverhaltens der Gruppen IGT und PGT weisen diese auch eine erniedrigte Nüchterninsulinkonzentration als Ausgangswert auf ( $18,09 \pm 1,57$  mU/l für die IGT Gruppe und  $15,34 \pm 1,94$  mU/l für die PGT Gruppe).

#### 5.1.4 $AUC_{\text{Insulin 1./2. Phase}}$ unter IVGTT

Eine weitere Möglichkeit, die Insulinsekretion der einzelnen Patientenkollektive zu beschreiben und zu quantifizieren, besteht in der bereits erwähnten Darstellung der „Area under the curve“ (AUC) des Insulinverlaufes für zwei definierte Phasen ( $t_1 = 0-5$  min,  $t_2 = 10 - 65$  min) und ist in [Abb. 5] graphisch für die einzelnen Gruppen dargestellt.

Deutlich zeigt sich hier der proportionale Zusammenhang zwischen Abnahme des Assimilationskoeffizienten  $K_G$  und der verringerten Insulinausschüttung in den beiden beschriebenen Phasen.

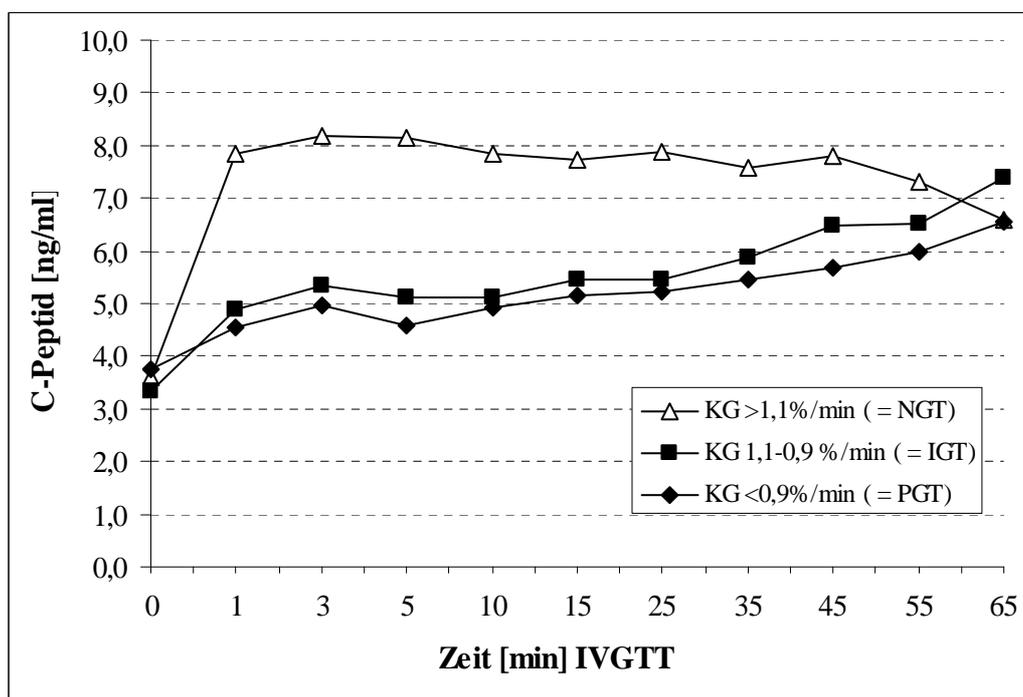


**Abbildung 5: Quantifizierung der Insulinsekretion zu verschiedenen Zeitpunkten des IVGTT**

Vergleicht man den prozentualen Abfall zwischen der  $AUC_{\text{Insulin 1.Phase}}$  und  $AUC_{\text{Insulin 2.Phase}}$  innerhalb der 3 Gruppen, ergibt sich folgendes Verhältnis: Der  $AUC_{\text{Ins.}}$  Wert der 1. Phase der Gruppe Ass.koeff. 0,9-1,1 ist um 49,5 % des Wertes der Gruppe Ass.koeff. > 1,1 reduziert. Bezüglich der Verringerung des  $AUC_{\text{Ins.}}$  Wertes der 2. Phase zwischen diesen beiden Gruppen kommt es hingegen lediglich zu einer Reduzierung um 25,5 %. Beim Vergleich der Gruppen Ass.koeff. 0,9-1,1 und Ass.koeff. < 0,9 ist dieses prozentuale Ungleichgewicht weniger stark ausgeprägt, aber in der Tendenz ebenfalls zu beobachten (Reduzierung in der 1.Phase um 38,5% - in der 2. Phase um 30,5%).

### 5.1.5 C-Peptid Verlauf unter IVGTT

Aufgrund der vom Insulin abweichenden Metabolisierung und der längeren Halbwertszeit des C-Peptides zeigt sich ein im Vergleich zu den Blutglucose- und Insulinverläufen etwas abweichendes Bild [Abb. 6]. Auch hier kommt es in den 3 Gruppen zu einem raschen Anstieg des C-Peptides nach Glucosestimulation wie in Abbildung 6 dargestellt. Wenn auch wesentlich schwächer als bei den anderen beobachteten Stoffwechselfparametern, ist auch bei der Gruppe NGT nach einem ersten diskreten Abfall der C-Peptid-Konzentration ein erneuter zweiter geringfügiger kurzer Anstieg zu beobachten.



**Abbildung 6: C-Peptid Verlauf während einer IVGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen**

Während die C-Peptidkonzentration der NGT Gruppe bei Abschluss der Messung bereits wieder abfällt, ist sowohl bei der IGT als auch der PGT Gruppe noch der langsame Aufbau der C-Peptidkonzentration zu beobachten und der zu erwartende verzögerte Konzentrationsabfall ist mit Abschluss der Testdurchführung noch nicht nachzuweisen. Dieses hängt mit der deutlich schlechteren Nierenfunktion und damit auch verzögerten C-Peptid-Clearance zusammen.

Übereinstimmend mit den erhöhten Nüchterninsulinspiegeln und der Insulinsekretion im Verlauf finden sich insbesondere für die Gruppe NGT deutlich über dem Normbereich liegende C-Peptid Werte (Max. C-Peptid Konzentration in der 3. Minute  $8,16 \pm 0,45$  ng/ml).

## 5.2 Oraler Glucosetoleranztest (OGTT)

### 5.2.1 Laborparameter Einteilung des Kollektivs nach „normaler, eingeschränkter und pathologischer oralen Glucosetoleranz“

Von den insgesamt 170 untersuchten Patienten mit einer oralen Glucosebelastung zeigten 106 eine normale Glucosetoleranz NGT (62,36%). Bei den verbleibenden 64 Patienten lag der Glucosespiegel nach 100 mg oraler Glucosebelastung nach 120 Minuten über 120 mg/dl (37,64%). Eine pathologische Glucosetoleranz (BG 120 Min  $\geq$  180 mg/dl) wiesen hierbei 17 Patienten auf. Die Gruppe mit lediglich eingeschränkter („impaired“) Glucosetoleranz (IGT) belief sich auf 47 Patienten (27,64%).

Insgesamt zeigten sich auch in der Gruppe des OGTT sehr zufriedenstellende Durchschnittswerte bezüglich Nüchternblutglucose und HbA<sub>1c</sub>, welche der Tabelle 8 zu entnehmen sind.

Des Weiteren findet sich in Tabelle 7 die Auflistung der Signifikanzwerte für die einzelnen Meßreihen zu den jeweiligen Meßzeitpunkten.

OGTT	Signifikanzniveau p der einzelnen Messergebnisse für <b>Blutglucose</b>	Signifikanzniveau p der einzelnen Messergebnisse für <b>C-Peptid</b>	Signifikanzniveau p der einzelnen Messergebnisse für <b>Insulin</b>
<b>0 min</b>	***, #, +++	ns, ns, ns	ns, ns, ns
<b>30 min</b>	***, #, +++	ns, #, +++	** , ns, +++
<b>60 min</b>	***, ###, +++	*, #, +++	** , #, +++
<b>120 min</b>	***, ###, +++	ns, ns, ns	ns, ns, ns
NGT vs. IGT : * p < 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001; ns = nicht signifikant, IGT vs. PGT : # p < 0,05, ## p < 0,01; ### p < 0,001 NGT vs. PGT : + p < 0,05; ++ p < 0,01, +++ p < 0,001			

**Tabelle 7: Darstellung der Signifikanzwerte für die Ergebnisse unter OGTT**

Labor – Parameter	OGTT (n=170)	NGT (n=106) BG <sub>120 Min.</sub> < 120 [mg/dl]	IGT (n=48) BG <sub>120 Min.</sub> 120 – 180 [mg/dl]	PGT (n=17) BG <sub>120 Min.</sub> ≥ 180 [mg/dl]	Signifikanzniveau p
<b>Nüchtern-Blutglucose</b> [mg/dl]	82,5 ± 0,96	78,73 ± 1,06	86,11 ± 1,69	96,06 ± 3,13	***, #, +++
<b>BG<sub>120 Min.</sub></b> [mg/dl]	115, 85 ± 3,52	87,24 ± 1,83	144,38 ± 2,7	215,29 ± 6,98	***, ###, +++
<b>HbA<sub>1c</sub> Wert</b> [%]	4,67 ± 0,06	4,51 ± 0,07	4,85 ± 0,1	5,18 ± 0,22	*, ns, +++
<b>Serum-Creatinin</b> [mg/dl]	1,47 ± 0,05	1,36 ± 0,05	1,54 ± 0,07	1,89 ± 0,25	***, ns, +++
<b>C-Peptid Nüchtern</b> [ng/dl]	4,2 ± 0,18	4,23 ± 0,26	4,36 ± 0,29	3,65 ± 0,38	ns, ns, ns
<b>Insulin Nüchtern</b> [mU/ml]	22,05 ± 0,88	22,03 ± 1,07	23,88 ± 1,97	17,19 ± 1,96	ns, ns, ns
<b>AUC<sub>Insulin</sub></b> [µU/ml/min]	12401,39 ± 7546,16	13205,75 ± 638,77	11732,32 ± 1073,46	9235,83 ± 1954,53	*, ns, +++
<b>Triglyceride</b> [mg/dl]	128,1 ± 4,59	125,2 ± 5,7	128,88 ± 9,4	145,33 ± 13,15	**, #, ++
<b>Cholesterin</b> [mg/dl]	205,99 ± 3,94	203,06 ± 4,72	211,48 ± 8,02	210,93 ± 14,83	ns, ns, ns
<b>HDL-Cholesterin</b> [mg/dl]	64,79 ± 1,89	66,7 ± 2,43	61,31 ± 3,2	61,36 ± 6,8	ns, ns, ns
<b>LDL-Cholesterin</b> [mg/dl]	120,32 ± 3,69	116,75 ± 4,49	130,94 ± 7,15	115,8 ± 13,9	ns, ns, ns

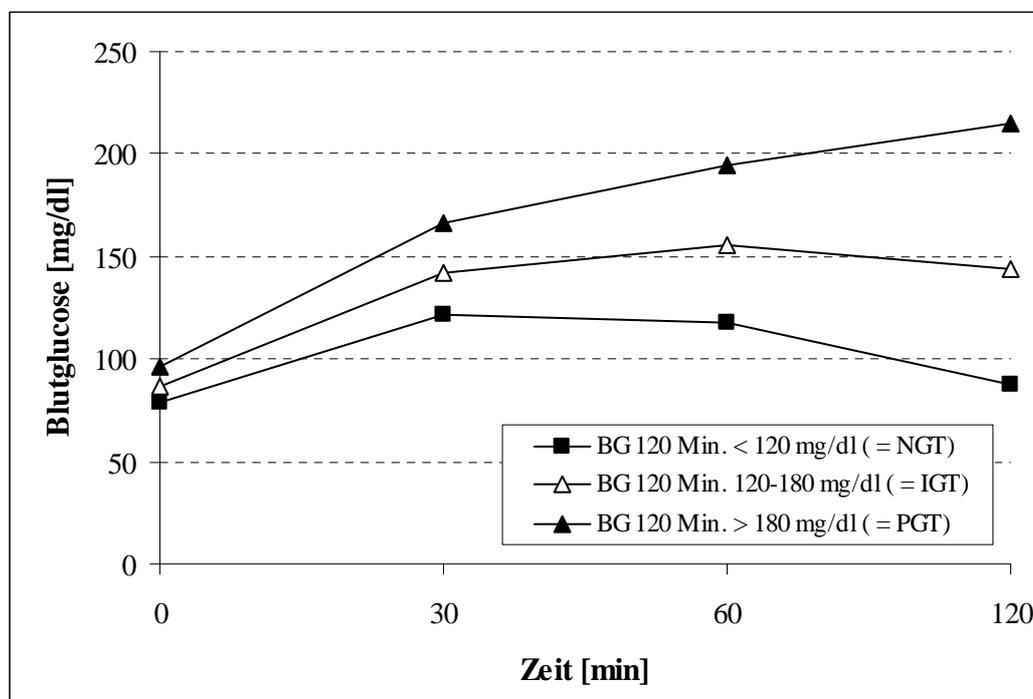
NGT vs. IGT : \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001; ns = nicht signifikant, Mean ± SEM  
 IGT vs. PGT : # p < 0,05, ## p < 0,01; ### p < 0,001  
 NGT vs. PGT : + p < 0,05; ++ p < 0,01, +++ p < 0,001

**Tabelle 8: Metabolische Parameter der Gruppe OGTT**

### 5.2.2 Blutglucoseverlauf nach OGTT

Sehr ähnlich dem Verlauf der Blutglucose in der Gruppe IVGTT gehen die Gruppen NGT, IGT und PGT entsprechend ihres Glucosetoleranzgrades bei der oralen Glucosebelastung von unterschiedlichen Nüchternblutglucosewerten aus [Abb. 7]. Insgesamt liegen die Ausgangswerte der Nüchternblutglucose zwischen  $78,73 \pm 1,06$  mg/dl (NGT) und  $96,06 \pm 3,13$  mg/dl (PGT). Das Maximum der Glucosekonzentration nach oraler Glucosegabe ist in der Gruppe NGT bereits nach 30 Minuten erreicht ( $124,08 \pm 2,34$  mg/dl) und nach 120 Minuten ist der Hauptanteil der Glucose abgebaut ( $94,88 \pm 2,07$  mg/dl). Dieser Durchschnittswert liegt somit noch deutlich unter der von der WHO vorgegebenen Maximalgrenze von 120 mg/dl 120 Minuten nach 75 g oraler Glucosegabe.

Während ein ähnlicher Verlauf, jedoch mit entsprechend leicht höheren Blutglucosewerten, für die IGT Gruppe gilt, ergibt sich in der Gruppe PGT ein deutlich abweichendes Muster: Die Fastenglucose ist signifikant höher und die Blutglucose steigt stetig bis zur 120. Minute ( $215,29 \pm 6,98$  mg/dl). Dieser Wert liegt nahezu über dem 2,5-fachen dessen der Gruppe NGT ( $87,24 \pm 1,83$  mg/dl). Während in den beiden anderen Gruppen bereits ein deutlicher Rückgang der Blutglucosekonzentration ersichtlich ist, kommt es in der PGT noch immer zu einem Aufbau der Blutglucosekonzentration.

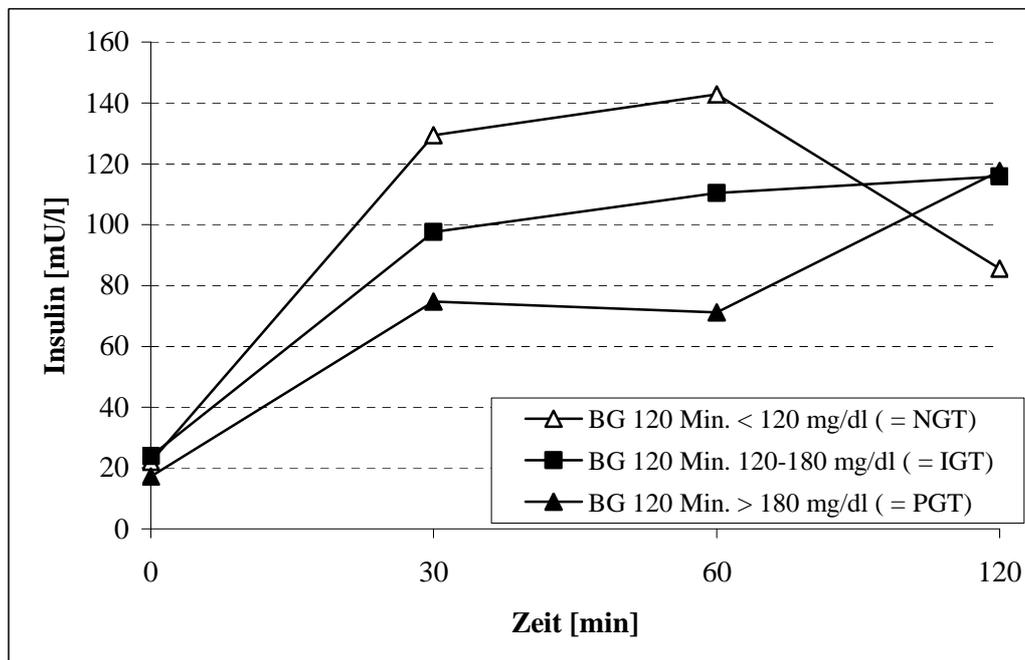


**Abbildung 7: Blutglucoseverlauf während einer OGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen**

### 5.2.3 Insulinverlauf nach OGTT

Bezüglich der Nüchterninsulinkonzentration unterscheiden sich die beiden Gruppen NGT und IGT nur geringfügig (NGT:  $22,03 \pm 1,07$  mU/l, IGT:  $23,88 \pm 1,97$  mU/l), bei der PGT Gruppe fällt jedoch bereits die deutlich geringere Nüchterninsulin-Ausgangskonzentration auf ( $17,19 \pm 1,96$  mU/l), vgl. hierzu [Abb. 8]. Kommt es bei der NGT Gruppe bereits nach der 60. Minute – wie bei dem Blutglucoseabbau auch – zu einem Abfall der erreichten Maximalkonzentration von  $142,83 \pm 8,44$  mU/l, kommt es bei den verbleibenden Gruppen IGT und PGT noch zu einem weiteren Aufbau der Insulinkonzentration. Ist dieser Aufbau in der IGT Gruppe nur noch geringfügig zu beobachten, sieht man in der Gruppe PGT das deutliche Bild einer verzögerten erneuten Insulinausschüttung. Beide beschriebenen Gruppen haben am Ende eine ähnliche Insulinkonzentration erreicht (IGT  $115,89 \pm 11,27$  mU/l, PGT  $117,69 \pm 33,65$  mU/l). Während es bei der IGT Gruppe jedoch nur noch lediglich zu einem geringfügigen Aufbau der Konzentration kommt, befindet sich die PGT Gruppe zu diesem Zeitpunkt noch in einem deutlichem Aufbau der sichtbar verzögerten Insulinausschüttung.

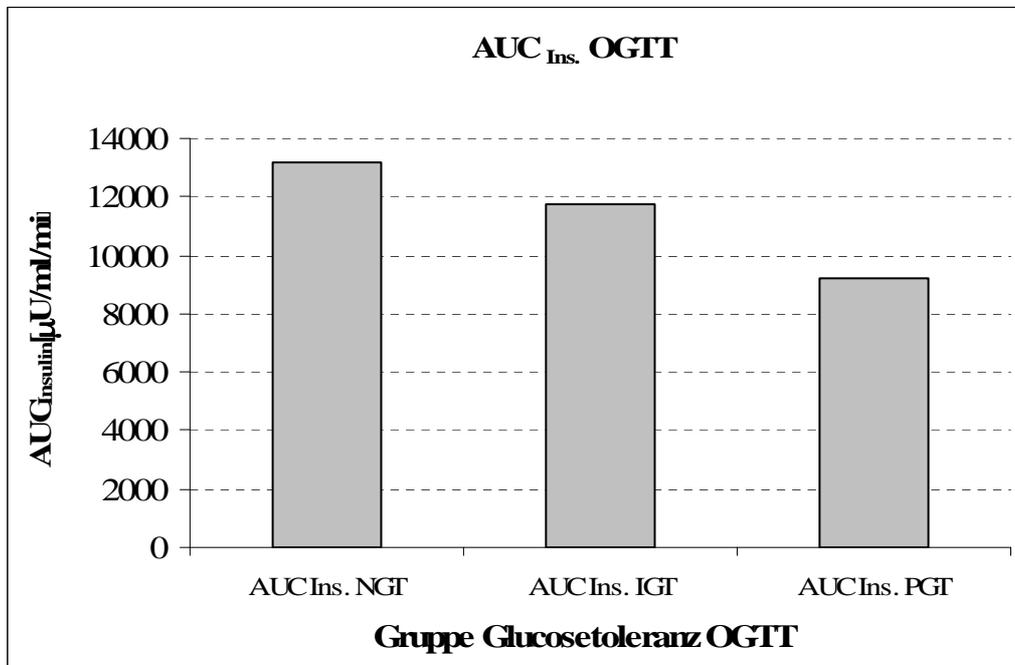
Hinzuweisen sei im Rahmen der Insulinausschüttung im OGTT auf die deutlich zu beobachtende Hyperinsulinämie in der NGT Gruppe, wie sie auch unter der Durchführung des IVGTT beobachtet werden konnte (maximale Insulinkonzentration nach 60 Minuten:  $141 \pm 21,23$  mU/l).



*Abbildung 8: Insulinverlauf während einer OGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen*

### 5.2.4 $AUC_{\text{Insulin}}$ unter OGTT

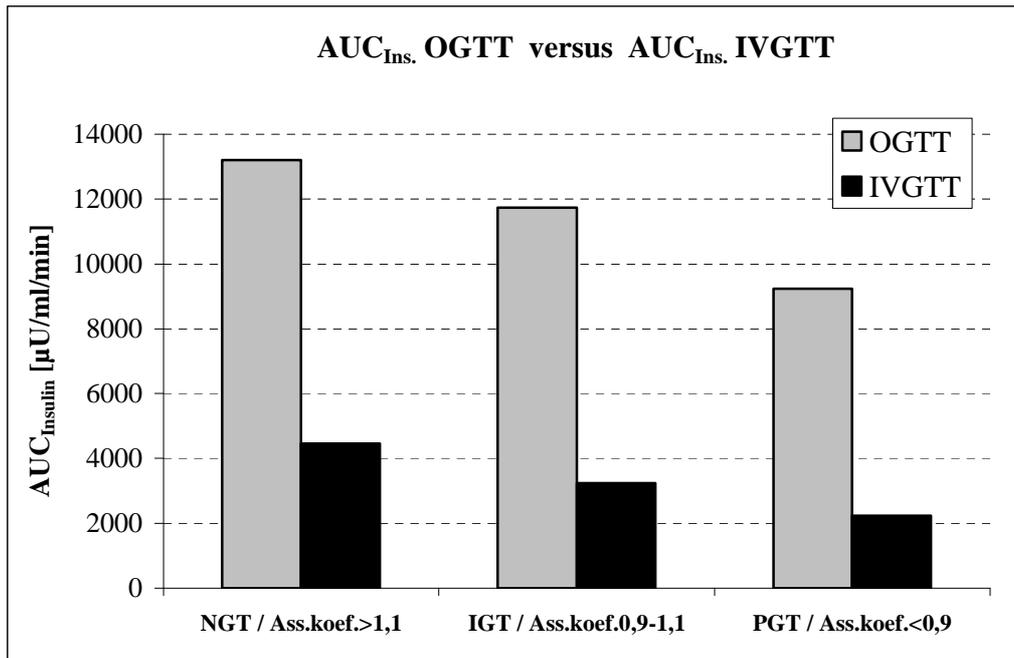
Für die einzelnen Gruppen NGT, IGT sowie PGT ergeben sich entsprechend der verschlechterten Glucosetoleranz reduzierte Werte für die AUC der Insulinausschüttung, vgl. hierzu auch [Abb. 9]. So beträgt der  $AUC_{\text{Ins}}$  Wert der Gruppe NGT 13205,75  $\mu\text{U}/\text{ml}/\text{min}$ , wohingegen bei der PGT Gruppe lediglich ein Wert von 9235,8  $\mu\text{U}/\text{ml}/\text{min}$  erreicht wird.



*Abbildung 9: Darstellung des Wertes  $AUC_{\text{Insulin}}$  für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen im OGTT*

#### 5.2.4.1 Vergleich von $AUC_{\text{Insulin}}$ unter OGTT und IVGTT

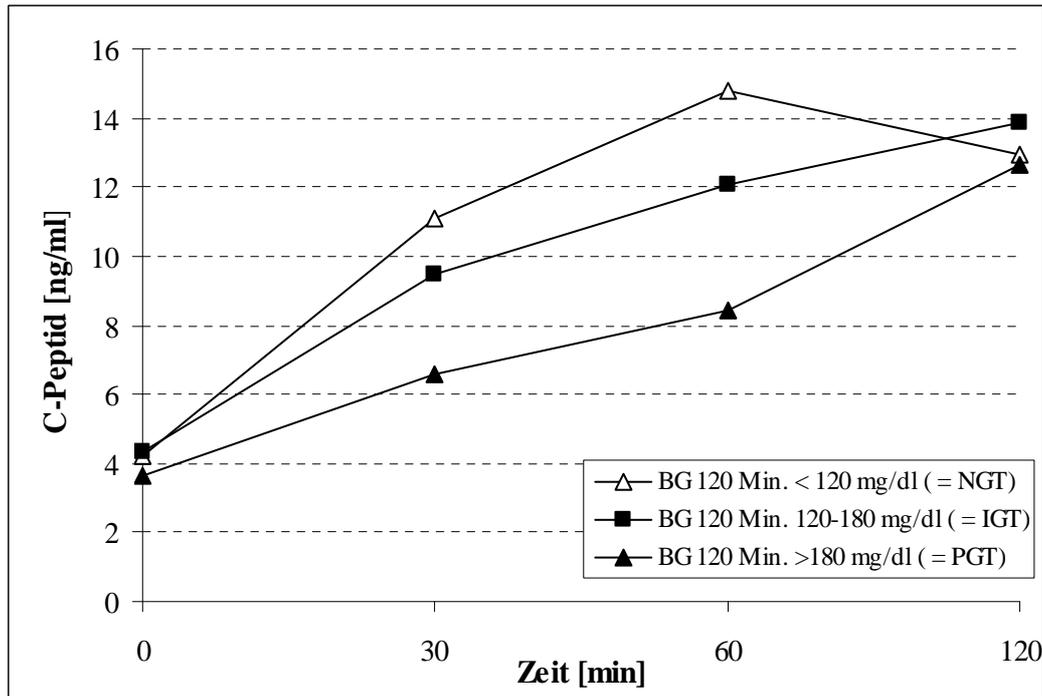
Werden die Summe des  $AUC_{\text{Insulin}}$  Wertes der 1. und 2. Phase unter IVGTT mit dem  $AUC_{\text{Insulin}}$  Wert unter OGTT verglichen, wird deutlich, dass es nach Durchführung des OGTT zu einer wesentlich höheren Insulinausschüttung als nach Durchführung des IVGTT kommt, vgl. hierzu [Abb. 10]. Ein direkter Vergleich dieser Konzentrationen ist jedoch aufgrund der bei den einzelnen Verfahren unterschiedlich verabreichten Menge Glucose nicht möglich. Zudem ist der definierte Zeitraum, für welchen die Insulinsekretion bestimmt wird, ebenfalls bei den beiden Verfahren unterschiedlich. Insgesamt ist jedoch die deutlich höhere Insulinausschüttung nach Durchführung des OGTT zu erkennen. Das Muster der reduzierten Insulinsekretion bei Gruppen mit verschlechterten Glucosetoleranz ist bei beiden Tests vergleichbar.



**Abbildung 10: Gegenüberstellung des Wertes  $AUC_{Insulin}$  für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen unter OGTT und IVGTT**

### 5.2.5 C-Peptid Verlauf unter OGTT

Sehr ähnlich dem Insulinverlauf entsprechend stellt sich in abgeschwächter Form die C-Peptidkonzentration der einzelnen Gruppen dar [Abb. 11]. Auch hier sind es die Gruppen IGT und NGT, welche einen vergleichbaren höheren Nüchtersausgangswert aufweisen (NGT  $4,23 \pm 0,29$  ng/dl, IGT  $4,36 \pm 0,29$  ng/dl). Ebenfalls vergleichbar ist, dass lediglich die Gruppe NGT den Maximalwert nach 60 Minuten erreicht, um dann bis zur 120. Minute wieder sichtbar - wenn auch noch nicht auf den Basalausgangswert - abzufallen. Während dieses Zeitpunktes kommt es in den Gruppen IGT und PGT noch zu einem weiteren Konzentrationsanstieg. Erkennbar ist aber deutlich, dass es gerade zwischen der 60. – 120. Minute in der PGT Gruppe zu einem erneuten stärkerem Konzentrationsanstieg kommt, wohingegen bei der IGT Gruppe nur noch ein leichter Anstieg zu beobachten ist.



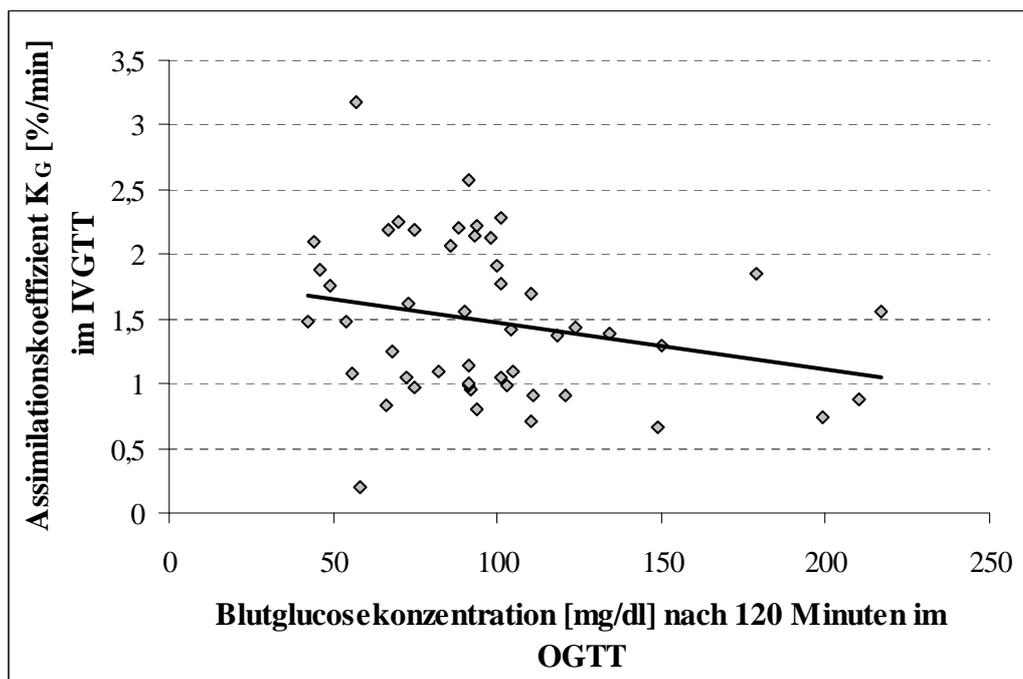
**Abbildung 11: C-Peptidverlauf während einer OGTT für die einzelnen Glucosetoleranzgruppen**

### 5.3 Korrelation der Einteilung der verschiedenen Glucosetoleranzen unter IVGTT und OGTT

Um eine Aussage darüber machen zu können, inwieweit die beiden Testverfahren zu gleichen Ergebnissen kommen, wurde das Kollektiv analysiert, an dem innerhalb von maximal 8 Tagen sowohl der OGTT als auch der IVGTT durchgeführt werden konnte. Diese Bedingung wurde von insgesamt 49 Transplantationsempfängern erfüllt.

Anhand der Regressionsanalyse der intravenösen Glucosetoleranz und der oralen Glucosetoleranz [Abb. 12] repräsentiert durch den Assimilationskoeffizienten  $K_G$  und den 120 Minuten Glucosespiegel nach Glucosebelastung, wird der Zusammenhang der Ergebnisse der beiden Verfahren dargestellt.

Durch Angabe des Regressionskoeffizienten  $r = -0,23$  bei einer Signifikanz von  $p=0,017$  wird deutlich, dass je größer der  $K_G$  Wert ist, desto niedriger die 120 Minuten Blutglucosekonzentration ist. Aufgrund einzelner Ergebnisse, bei denen eine genau umgekehrte Korrelation gefunden wurde und auf die weiter unten noch eingegangen wird, kommt der niedrige Regressionskoeffizient zustande.



*Abbildung 12: Korrelation der IVGTT mit der OGTT*

Die Auflistung der Einzelergebnisse für den OGTT und IVGTT der untersuchten Patienten ist der [Tab.9] zu entnehmen. Zur übersichtlicheren Darstellung erfolgte für den direkten Vergleich der Glucosetoleranz-Gruppierungen eine Zusammenfassung der Gruppen IGT und PGT. Insgesamt stimmten in 69,4 % der Fälle die Ergebnisse überein (28 Patienten zeigten sowohl im OGTT als auch im IVGTT eine NGT und 6 Patienten zeigten sowohl im OGTT als auch im IGTT eine IGT bzw. PGT).

	OGTT: NGT	OGTT: IGT, PGT	Summen
IGTT: NGT	28	3	<b>31</b>
IGTT: IGT, PGT	12	6	<b>18</b>
Summen	<b>40</b>	<b>9</b>	<b>49</b>

*Tabelle 9: Verteilung der Testergebnisse für Patienten mit OGTT und IGTT*

Besonders auffallend ist, dass eine Gruppe von 12 Patienten eine normale Glucosetoleranz im OGTT, jedoch eine pathologische Glucosetoleranz im IGTT zeigt. Von dieser Gruppe zeigten 6 Patienten schließlich in weiteren durchgeführten OGTTs dann zunehmend schlechtere Ergebnisse bezüglich der Blutglucosekonzentration nach 120 Minuten. Bei 4 weiteren Patienten konnte kein weiterer Test durchgeführt werden, so dass hier keine Aussage über den

weiteren Verlauf erhoben werden kann. Die 2 verbleibenden Patienten zeigten Ergebnisse bei weiteren OGTTs, welche weiterhin konstante im Normbereich liegende Werte bezüglich des 120-Minuten-Blutglucosewertes hatten.

Bezüglich der Gruppe der 3 Patienten, welche das Muster eines NGT im IGTT und eine IGT im OGTT aufweist, handelte es sich bei 2 Patienten um eine einmalig im Grenzbereich erhöhte 120 Minuten Blutglucose und die Patienten zeigten in weiteren OGTTs wieder normale Ergebnisse. Lediglich 1 Patient aus dieser Gruppe zeigte auch in weiteren OGTTs eine IGT.

#### **5.4 IVGTT und OGTT im Langzeitverlauf**

Für die Beobachtung der Entwicklung des Glucosemetabolismus nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation im Langzeitverlauf eignete sich insgesamt ein Kollektiv von 17 Patienten. Der maximale Beobachtungszeitraum und die Zeit zwischen der Durchführung der Tests ist bei den einzelnen Individuen unterschiedlich, und das genaue klinische Profil dieser Gruppe ist der [Tab. 10] zu entnehmen. Der maximal beobachtete Verlauf zwischen Zeitpunkt der Transplantation und Durchführung eines Tests beträgt bei dem IVGTT 9 und dem OGTT 15 Jahre.

Mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentestes wurden die untersuchten Parameter auf signifikante Unterschiede zwischen erster und letzter Testdurchführung untersucht. Dies ergab keine beobachteten signifikanten Unterschiede für Nüchtern Blutglucose, Nüchternblutglucose<sub>120 Min.</sub>,  $K_G$ -Wert sowie AUC<sub>1. und 2. Phase</sub>. Lediglich für den HbA<sub>1c</sub> Wert konnte ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) beschrieben werden, was mit der Beobachtung übereinstimmt, dass ein überwiegender Anteil der Patienten einen leichten Anstieg des HbA<sub>1c</sub> Wertes aufweist, wobei keiner dieser Werte den Normbereich von  $> 6,9\%$  übersteigt.

Eine zusammenfassende graphische Darstellung des Langzeitverlaufes von Assimilationskoeffizienten bzw. Blutglucose<sub>120 Min.</sub>, Nüchternblutglucose, HbA<sub>1c</sub> Wert und AUC<sub>Insulin 1. Phase</sub> im IVGTT bzw. AUC<sub>Insulin</sub> im OGTT der einzelnen Patienten findet sich in den [Abb. 13 - 18]. Da es sich bei den beobachteten Gruppen IVGTT und OGTT im Langzeitverlauf um die gleichen Patienten handelt, und die einzelnen Tests lediglich zu teilweise unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt wurden, kommt es bei den Laborparametern Nüchternblutglucose und HbA<sub>1c</sub> nur zu geringfügigen Abweichungen innerhalb der beiden Gruppen. Somit werden diese Werte lediglich für die OGTT Gruppe dargestellt, da hier ein Zeitraum von bis zu 15 Jahren wiedergespiegelt werden konnte. Darüber hinaus sind die Verläufe von Assimilationskoeffizient  $K_G$  und AUC<sub>Insulin 1. Phase</sub> der IVGTT Gruppe sowie Nüchternblutglucose<sub>120 Min.</sub> und AUC<sub>Insulin</sub> der OGTT Gruppe im einzelnen dargestellt.

Aus den Abbildungen [14] und [16] geht deutlich die langfristige Wiederherstellung der Nüchternblutglucose und des HbA<sub>1c</sub> Wertes nach Transplantation hervor. Der Durchschnittswert

Patient	Geschlecht [m / w]	Alter [Jahre] bei PTX	Max. beobachteter Verlauf (IGTT) [Jahre]	Max. beobachteter Verlauf (OGTT) [Jahre]	PTX Technik <sup>1</sup>	Verwendete Immunsuppression <sup>2</sup>
1	m	35	4	4	BD	TAC, MMF, MPDN
2	m	41	6	6	BD	AZA, TAC, MPDN
3	w	40	8	8	DD	AZA, TAC, MPDN
4	m	43	2	4	DD	TAC, MMF, MPDN
5	w	30	5	7	BD	TAC, MMF, MPDN
6	m	55	4	7	BD	CYA, AZA, MPDN
7	m	39	2	15	OT	CYA, AZA, MPDN
8	m	25	9	5	DD	CYA, AZA, MPDN
9	m	30	6	14	BD	CYA, AZA, MPDN
10	w	52	5	6	DD	CYA, AZA, MPDN
11	m	46	6	5	DD	TAC, MMF, MPDN
12	m	35	5	4	DD	TAC, MMF, MPDN
13	m	36	6	6	DD	TAC, MMF, MPDN
14	m	28	5	5	DD	TAC, MMF, MPDN
15	w	39	2	8	BD	TAC, MMF, MPDN
16	w	33	6	5	BD	CYA, AZA, MPDN
17	m	48	7	4	BD	CYA, AZA, MPDN

**Legende:**

<sup>2</sup> Immunsuppression:  
TAC = Tacrolimus,  
CYA = Ciclosporin  
AZA = Azathioprin  
MMF = Mycophenolatmofetil  
MPDN = Methylprednisolon

<sup>1</sup> OP-Verfahren:  
BD = Blasendrainagetechnik  
DD = Darmdrainagetechnik  
OT = Okklusionstechnik

***Tabelle. 10: Klinisches Profil der beobachteten PTX Gruppe im Langzeitverlauf unter Durchführung des IVGTT***

aller im Langzeitverlauf erfolgten Messungen beträgt für die Nüchternblutglucose 82,57 mg/dl und für den HbA<sub>1c</sub> Wert 5,02%.

Hinsichtlich der Nüchternblutglucose liegt zwar tendenziell eine geringe Zunahme über den Verlauf der Jahre vor, insgesamt zeigen jedoch lediglich 3 Individuen einen Anstieg über den Normwert der Nüchternblutglucose (100 mg/ dl) hinausgehend.

Bei einem dieser zwei Patienten (Nr. 3, siehe [Tab. 10]) handelte es sich um eine Patientin, bei welcher bereits aufgrund eines Organversagens eine 2. Transplantation durchgeführt wurde und es auch hier im weiteren Verlauf zu einer rapiden Verschlechterung der Pankreasfunktion kam, (Nüchtern-BG 113 mg/dl, Ass.koeff. K<sub>G</sub> Grad 3, deutliche Reduzierung von AUC<sub>Ins.1.+2.</sub>), welche in einer erneuten Insulinpflichtigkeit ca. 8 Jahre nach 2. Transplantation endete.

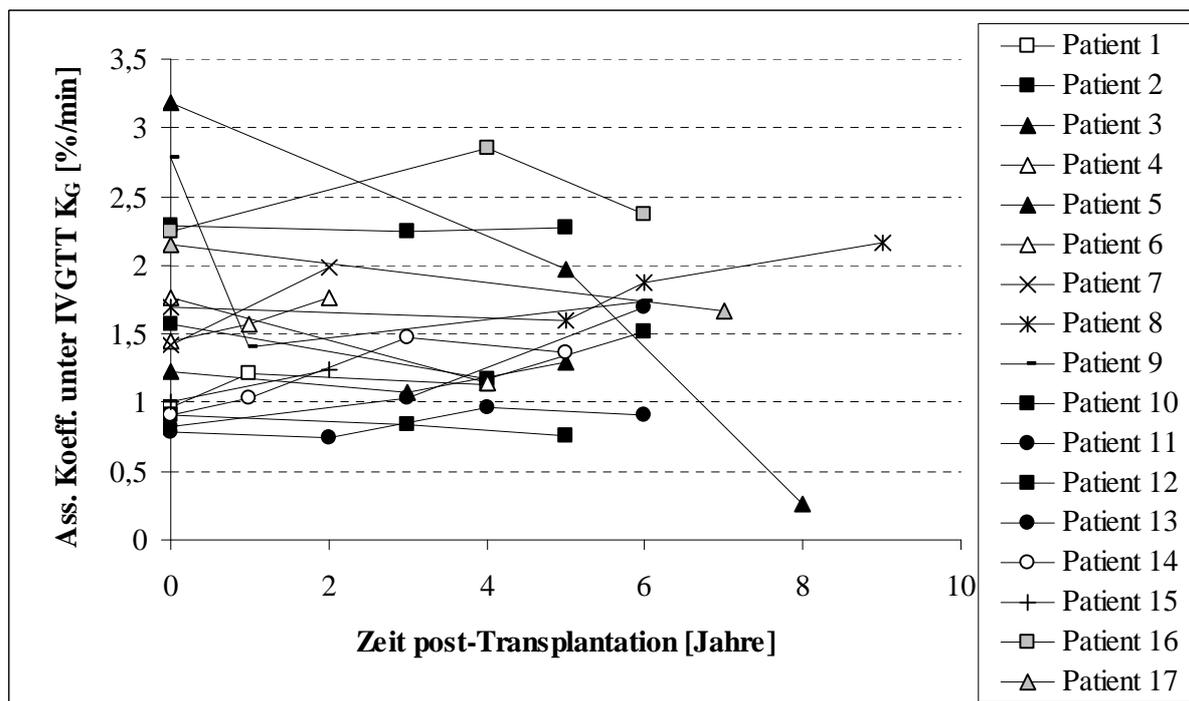
Der weitere Patient (Nr.1, siehe [Tab. 10]), welcher mit einer Nüchtern Blutglucose von 116 mg/dl lediglich eine gering erhöhte Blutglucose 4 Jahre nach Transplantation aufwies, zeigte hingegen keine weiteren pathologischen Werte und es gab keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Organfunktion.

Ähnlich dem Nüchternblutglucose-Verlauf verhalten sich die HbA<sub>1c</sub> Werte, wobei auch hier anzumerken ist, dass trotz einer durchschnittlichen diskreten Zunahme des HbA<sub>1c</sub>-Wertes über den Verlauf insgesamt nur 3 Patienten einen Wert > 6 % zeigten. Kam es bei zwei dieser genannten Patienten zu der allgemein im Verlauf beobachteten geringfügigen Erhöhung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, lag bei dem dritten Patienten dieser Gruppe bereits nach PTX ein HbA<sub>1c</sub>-Wert von 6,1 % vor, welcher dann jedoch im weiteren Verlauf in diesem Bereich geblieben ist.

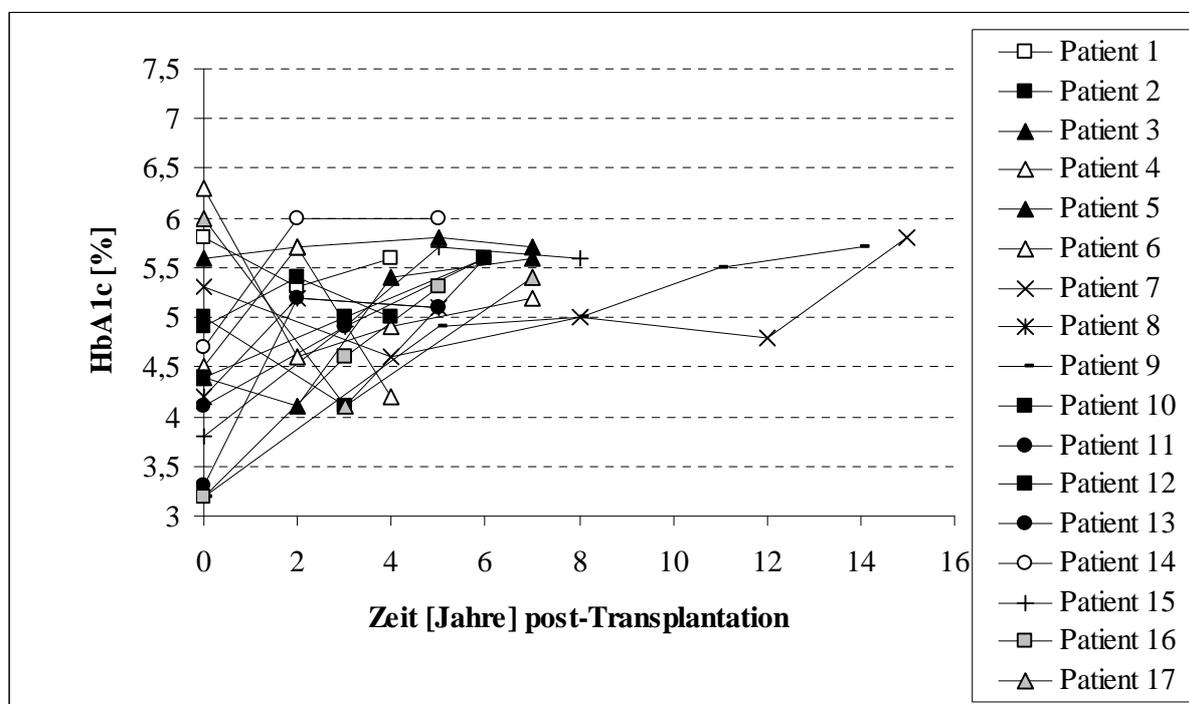
Des Weiteren von Interesse sind die Ergebnisse des Assimilationskoeffizienten K<sub>G</sub> bzw. der Nüchternblutglucose<sub>120 Min.</sub> und der AUC<sub>Insulin</sub> Werte im Langzeitverlauf, da diese auf eine beginnende sich verschlechternde Glucosetoleranz hinweisen können. Wie den Abbildungen [13], [15], [17], [18] zu entnehmen ist, stellen sich auch unter Glucosebelastung über den beobachteten Zeitraum sehr stabile, überwiegend im Normbereich liegende, Werte da. (Durchschnittswert Blutglucose<sub>120Min.</sub>: 97,3 mg/dl, Ass.koeff. K<sub>G</sub> : 1,5 %/min, AUC<sub>Insulin</sub> im OGTT: 11848,79 µU/ml/min, AUC<sub>Insulin 1. Phase</sub> im IVGTT: 248,3 µU/ml/min).

Werden die Ergebnisse nach IVGTT anhand der unterschiedlichen Gradeinteilung für die Glucosetoleranz dargestellt, zeigt sich, dass bei 10 der insgesamt 17 Patienten die Gradeinteilung 1 (= NGT) über die Jahre beibehalten wurde und bei insgesamt 5 Patienten sogar im Verlauf eine bessere Gruppierung erreicht werden konnte. Lediglich bei 2 Patienten kam es in dem beobachteten Zeitraum von 5 bzw. 8 Jahren zu einer Verschlechterung des Assimilationskoeffizienten hinsichtlich der Gruppeneinteilung.

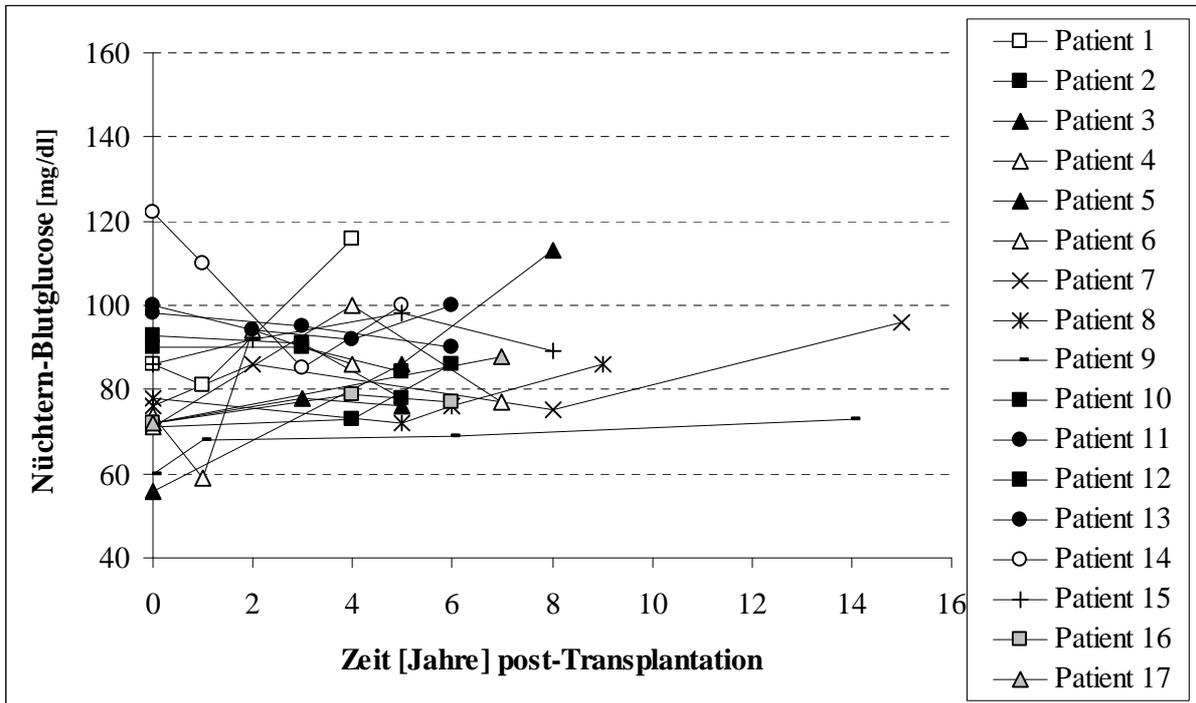
Ähnliche Ergebnisse gelten für den OGTT: Ebenfalls bei 10 Patienten blieb die Glucosetoleranzeinteilung NGT über den beobachteten Zeitraum von bis zu max. 15 Jahren erhalten. Bei nur 2 Patienten kam es im Verlauf von ca. 6 Jahren nach Transplantation zu einer Verschlechterung von der Einteilung NGT zu IGT. Darüber hinaus konnte bei 2 Patienten eine Verbesserung von einer anfänglichen IGT zu einer NGT erreicht werden.



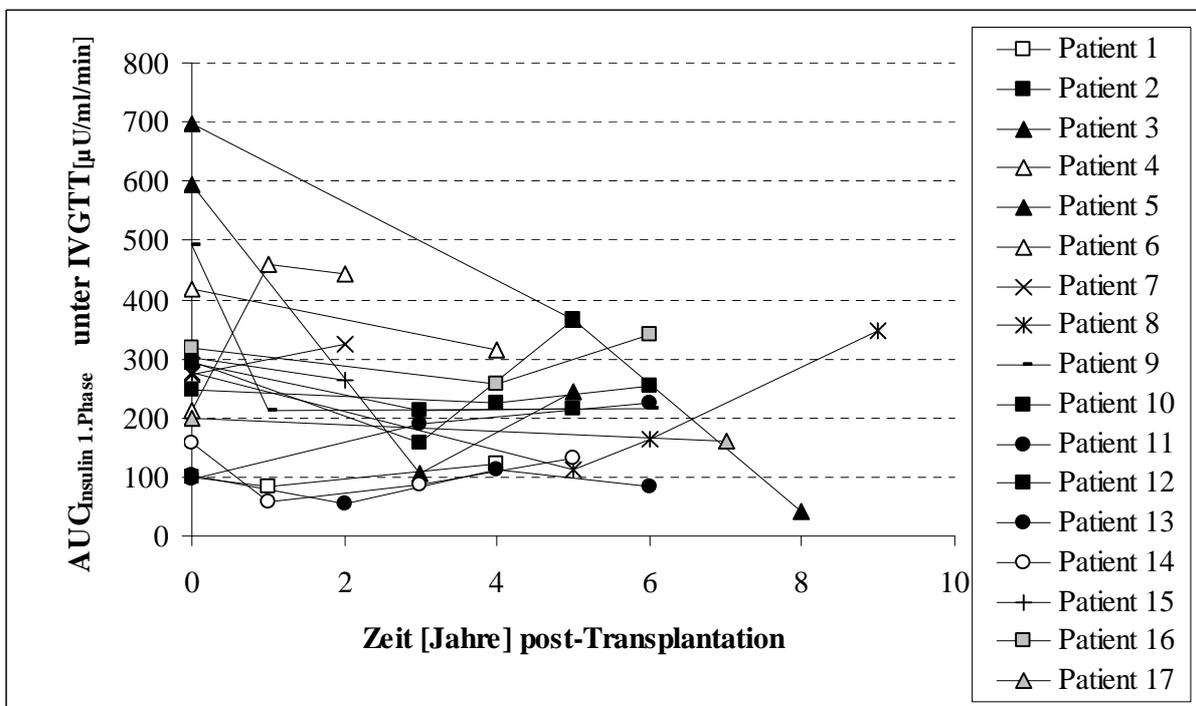
[Abb. 13]:  $K_G$ -Verlauf unter IVGTT im Langzeitvergleich



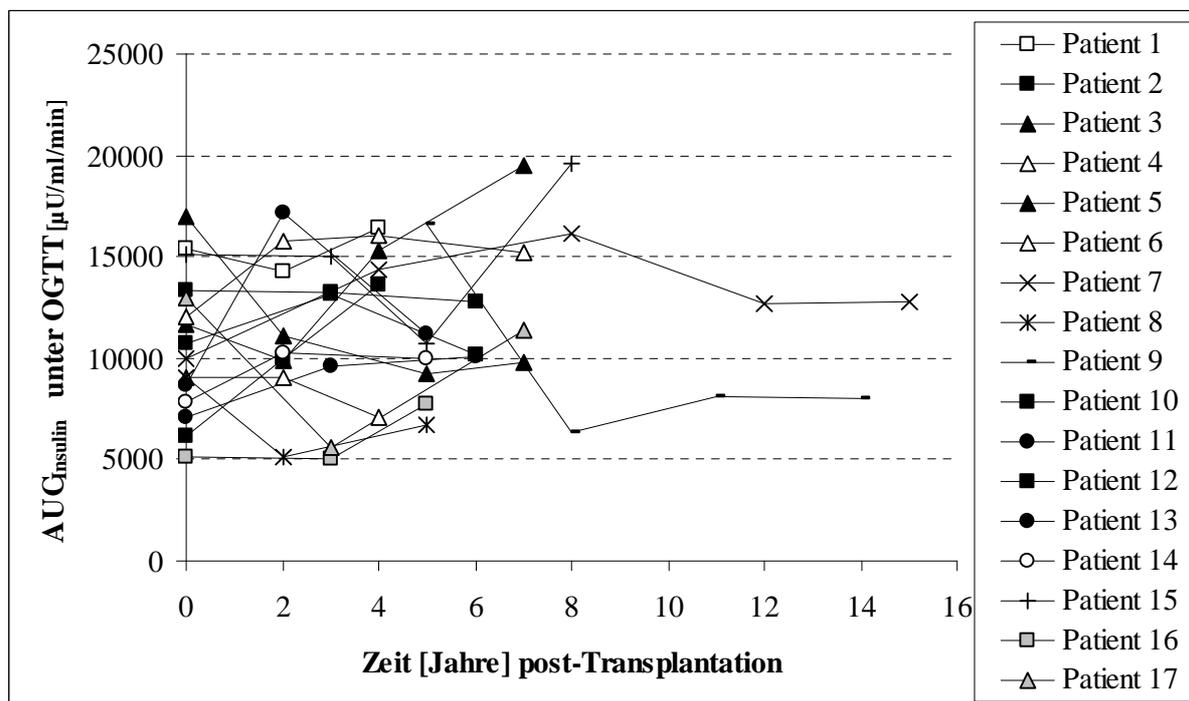
[Abb. 14]: HbA1c im Langzeitvergleich



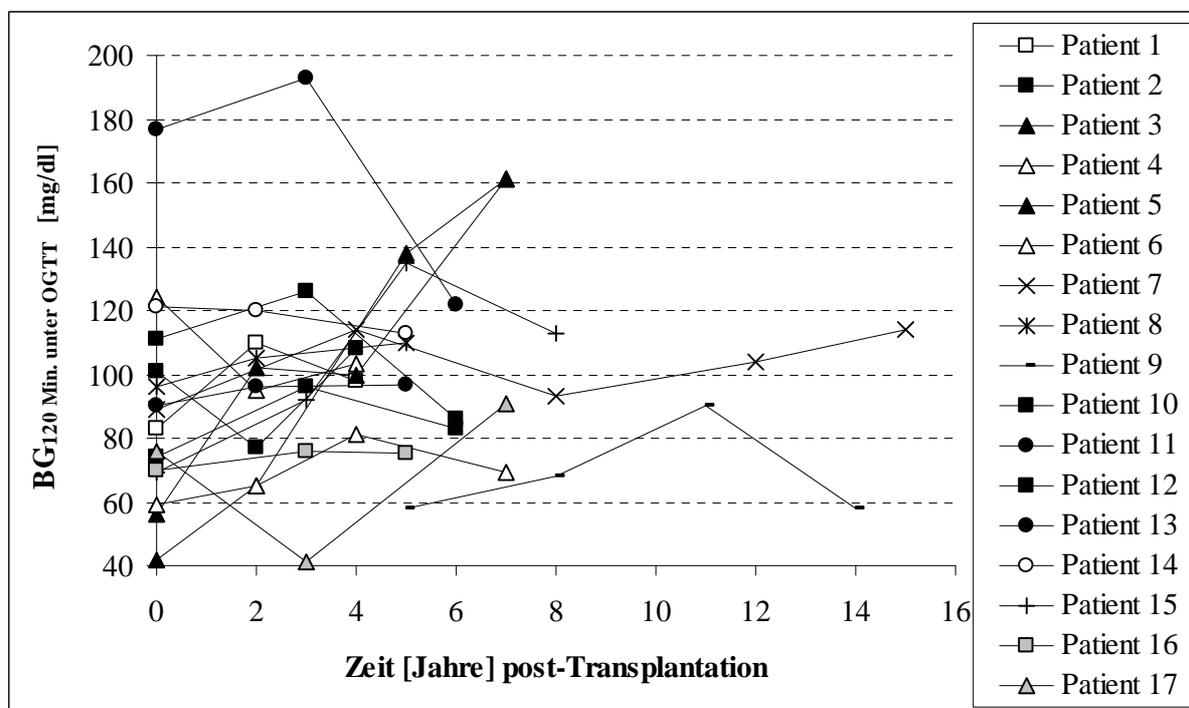
[Abb. 16]: Nüchtern-BG im Langzeitvergleich



[Abb. 15]: AUC<sub>Ins. 1. Phase</sub> unter IVGTT im Langzeitvergleich



[Abb. 17]:  $AUC_{Insulin}$  unter OGTT im Langzeitvergleich



[Abb. 18]: Blutglucose 120 Min unter OGTT im Langzeitvergleich



## 6. Diskussion

### 6.1 Euglykämische Stoffwechsellaage nach Pankreastransplantation

Aus den hier dargestellten Ergebnissen gehen die langjährigen deutlichen Erfolge nach simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation hervor. Dieses betrifft sowohl die Ergebnisse des IVGTT als auch die des OGTT. Die Durchschnittswerte des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, sowie der Nüchternblutglucose innerhalb der verschiedenen Gruppen, auch im Langzeitverlauf, spiegeln eine erfolgreiche Wiederherstellung des Glucosemetabolismus wieder.

#### 6.1.1 Eingeschränkte Glucosetoleranz bei euglykämischer Stoffwechsellaage

Trotz der Normalisierung dieser bedeutenden Parameter ist zu erwähnen, dass bei beiden Testverfahren ein Anteil von 37,8% beim IVGTT und 37,6% beim OGTT der untersuchten Patienten eine eingeschränkte bis pathologische Glucosetoleranz aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in vorangegangenen Studien beschrieben werden. Bei Fernandez et al [20] war der Anteil der IGT Gruppe bei durchgeführtem OGTT mit 20% am geringsten, wohingegen Pfeffer et al [59] einen zu dieser Arbeit vergleichbaren Anteil von 32% beschreiben konnte. Bezüglich einer beobachteten IGT bei IVGTT lag der Anteil bei der von Landgraf et al [43] erhobenen Studie bei 23% der Patienten.

Aufgrund dieser Tatsache, dass in allen vergleichbaren Studien [8], [43], [51], [59], [65] trotz normaler HbA<sub>1c</sub> - und Nüchternblutglucosewerte ein nicht unbedeutender Teil der untersuchten Patienten einen pathologischen Glucosebelastungstest aufwiesen, ist die Bedeutung der Glucosebelastungstests im Hinblick auf die Früherkennung einer postoperativen Organdysfunktion von enormen Wert. Unter normalen Bedingungen kann die erforderliche Insulinmenge durch das transplantierte Pankreas offensichtlich ausreichend bereitgestellt werden, da bei nahezu allen Patienten nachweislich eine euglykämische Stoffwechsellaage vorliegt. Kommt es aber in Form der Glucosebelastungstests zu überdurchschnittlich hohen Insulinanforderungen, zeigt sich bei der IGT Gruppe eine deutliche Verminderung der Insulinsekretion, welche langfristig zu einer kontinuierlichen Insuffizienz der  $\beta$ -Zellen führen kann. An dieser Stelle sei erwähnt, dass Robertson et al [66] der alleinigen Bestimmung der akuten Insulinausschüttung nach Glucosereiz zwischen der 3. und 5. Minute (=AIR<sub>Gluc</sub>) in diesem Zusammenhang eine noch größere Bedeutung beimisst als der Bestimmung der Glucoseabbaurate im IVGTT. Auch wenn es diesbezüglich noch weiterführende Untersuchungen bedarf, wird auch anhand der in dieser Arbeit beobachteten Muster deutlich, dass es im wesentlichen auf die Insulinausschüttung innerhalb der 1. Phase ankommt, und die damit erreichte Gruppierung der Glucosetoleranz auch während der 2. Phase beibehalten wird. Allgemein gelten die Glucosebelastungstests mit dem Einteilungskriterium Blutglucose<sub>120 Min.</sub> bzw. Assimilationskoeffizient Kg jedoch nach wie vor als die aussagekräftigsten Verfahren in der Beurteilung der endogenen Pankreasfunktion, insbesondere nach durchgeführter Transplantation.

## 6.2 Hyperinsulinämie nach Pankreastransplantation

Sowohl bei dem OGTT als auch dem IVGTT zeigt sich bei beiden Gruppen mit NGT eine deutlich erhöhte Insulinsekretion. Darüber hinaus weisen die Patienten mit NGT meist erhöhte Nüchterninsulinkonzentrationen im Vergleich zu nicht transplantierten Kontrollgruppen auf.

Diese Hyperinsulinämie wurde auch bei vergleichbaren Studien bei Pankreastransplantierten beobachtet [9], [54], [60], [61]. Als Hauptentstehungsmechanismus dieser Hyperinsulinämie ist das operative Verfahren von entscheidender Bedeutung. Durch die Zuführung des produzierten Insulins in den systemischen Kreislauf wird der „first pass effect“ durch die Leber umgangen und ein hoher Anteil des Insulins in den großen Blutkreislauf abgegeben.

Des Weiteren muss von einer vorliegenden Insulinresistenz des peripheren Gewebes ausgegangen werden. Hierbei kann die Hyperinsulinämie selbst durch eine Down Regulation der Insulingewebe-Rezeptoren eine Insulinresistenz induzieren [45], [53]. Als entscheidende Ursache in der Ausbildung der Insulinresistenz wird die nach Transplantation erforderliche Immunsuppression angenommen [8], [20], [35]. Daneben werden weitere Faktoren wie Adipositas, und die Denervation des Pankreas als mögliche Ursachen diskutiert [8], [51].

Von der verwendeten Immunsuppression werden von der überwiegenden Anzahl der Autoren [9], [20], [35], [53], [61], [67] in erster Linie Glucocorticoide sowie Ciclosporin und Tacrolimus als hauptverantwortliche Substanzen für die Ausbildung einer Insulinresistenz angenommen. Durch die Glucocorticoide kommt es zu einer direkten und indirekten Antagonisierung der Insulinwirkung: direkt durch die Unterdrückung der Insulin-induzierten Glucoseaufnahme und der hepatischen Glucoseausschüttung und indirekt durch die Verstärkung der Glukagonausschüttung [35].

Nankivell et al [51] konnte nachweisen, dass 7 Jahre nach Absetzen von Prednisolon eine Verbesserung der Insulinresistenz eintrat und beschreibt, dass eine hohe Rate von Patienten nach alleiniger Nierentransplantation allein aufgrund der Immunsuppression einen Diabetes mellitus (Posttransplant-Diabetes) entwickelten.

Katz et al [35] beschreiben, dass sich die verstärkte Insulinausschüttung in keinem Maße nachteilig auf den Kohlenhydratstoffwechsel auswirkt und sich das postprandiale Muster des Glucosemetabolismus nach Pankreastransplantation bei Diabetes Patienten in keiner Weise von dem nicht diabetischer Patienten unterscheidet, welche aus anderen Gründen die gleiche immunsuppressive Therapie erhielten.

Somit scheint sich die beobachtete Hyperinsulinämie nach Pankreastransplantation nicht nachteilig auf den Patienten auszuwirken und wird allgemein als Nebeneffekt nach Pankreastransplantation bei wieder hergestelltem normalisiertem Glucosestoffwechsel akzeptiert. Auch Arbeiten von Petruzzo et al [56], [57], bei welchen Transplantatempfänger mit portal venöser Drainage (P-SPK) mit Patienten mit systemisch venöser Drainage (S-SPK) verglichen wurden, unterstreichen diese Beobachtung. Zwar zeigt sich auch hier die beobachtete Hyperinsulinämie insbesondere in der S-SPK Gruppe, jedoch konnten keine

verschlechterten Stoffwechselfparameter wie z.B. ein sich nachteilig verändertes Lipidprofil oder eine stärker ausgeprägte Insulinresistenz im Vergleich festgestellt werden. Somit scheint das operative Verfahren der systemisch venösen Drainage, welches weniger aufwendig und vor allem weniger riskant ist, nach wie vor ein zuverlässiges und sehr geeignetes Verfahren bei Pankreastransplantation.

### **6.3 Verminderte Insulinsekretion bei eingeschränkter Glucosetoleranz (IGT)**

Die Gruppen mit eingeschränkter Glucosetoleranz (IGT) zeichnen sich in beiden Testverfahren durch eine deutlich verzögerte und insbesondere reduzierte Insulinsekretion aus. Zudem ist das Muster der 2-Phasenausschüttung verloren gegangen [9], [43], [61].

Als einen zentralen Punkt in der Entstehung der eingeschränkten Glucosetoleranz bei Pankreastransplantierten beschreibt Christiansen et al [8], [9] die Kombination von einer sich verschlechternden  $\beta$ -Zellantwort des transplantierten Pankreas und einer bestehenden Insulinresistenz.

Ursächlich für die qualitative Schädigung der  $\beta$ -Zellen scheinen Faktoren wie eine verlängerte perioperative Ischämiephase und ein zu großes HLA-Missverhältnis zwischen Spender und Empfänger zu sein [8], [59].

#### **6.3.1 IGT in Assoziation mit Nierenfunktionseinschränkung**

Auffallend ist, dass in beiden Testverfahren die Patienten, welche eine eingeschränkte Glucosetoleranz aufwiesen, auch erhöhte Kreatininwerte zeigten. (Korrelationskoeffizient  $r = -0,3$  für die Beziehung Assimilationskoeffizient / Kreatininwert im IVGTT, und  $r = 0,26$  für die Beziehung 120 Minuten-BG-Wert / Kreatininwert im OGTT, mit einer deutlichen Signifikanz von  $p < 0,0001$ ). Zudem bestätigt der Mann-Whitney-(U-)Test, dass die Gruppe IGT signifikant höhere und die NGT Gruppe entsprechend signifikant niedrigere Kreatininwerte aufweist ( $p < 0,005$ ).

Dieser Sachverhalt kann darauf hindeuten, dass die mittels Glucosebelastungstest aufgedeckte Pankreastransplantatdysfunktion mit einer gleichzeitig vorliegenden Nierenfunktionseinschränkung bei Doppeltransplantation von Niere und Pankreas assoziiert war. Somit sollten die gewonnenen Untersuchungsergebnisse auch dahingehend interpretiert werden, dass eine IGT ein erster Hinweis auf eine simultane chronische Abstoßungsreaktion sein kann.

Übereinstimmend hierzu verhält sich die C-Peptidkonzentration unter den Glucosebelastungstests, welche in den IGT Gruppen deutlich erhöht ist. Wie bereits erwähnt, ist diese Konzentrationserhöhung durch zwei Faktoren erklärbar. Zum einen spiegelt das C-Peptid, welches als Stoffwechselprodukt bei der Insulinbildung entsteht, in der Tat die ebenfalls erhöhte Insulinkonzentration wieder. Zum anderen aber zeigt sich hier auch deutlich

die eingeschränkte Nierenfunktion der IGT Gruppe, da das C-Peptid nahezu ausschließlich über die Nieren eliminiert wird und somit entsprechend bei einer verminderten Clearance nach Glucosestimulus länger und in höheren Konzentrationen im Blut nachzuweisen ist.

#### 6.4 Prospektiver Verlauf

Von welcher Bedeutung die langfristige Wiederherstellung des Glucosestoffwechsels, insbesondere der Normalisierung des HbA<sub>1c</sub>-Wertes ist, zeigen Untersuchungen der DCCT Studie [73], aus denen hervor geht, dass eine intensivierete Diabetestherapie mit langfristig reduzierten HbA<sub>1c</sub>-Werten zu einer verringerten Inzidenz und weniger starken Ausprägung von Sekundärkomplikationen führt. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist die Tatsache, dass die durch Pankreastransplantation erreichte glykämische Kontrolle bei weitem der intensivierten Insulintherapie überlegen ist. Darüber hinaus gehend zeigen die Untersuchungen, einschließlich der hier vorliegenden Ergebnisse, dass selbst die Gruppe mit beeinträchtigter Glucosetoleranz nach Pankreastransplantation eine noch bessere metabolische Stoffwechsellaage zeigte als unter einer intensivierten Insulintherapie [59], [73].

Es gibt auch Hinweise, dass die nach Transplantation wiederhergestellten C-Peptidkonzentrationen mit eine entscheidende Rolle in der Prävention diabetischer Sekundär-Komplikationen spielen [32].

Aufgrund der Bedeutung der langfristigen Wiederherstellung der endokrinen Pankreasfunktion bezüglich der Stabilisierung und möglichen Rückbildung, sowie Prävention von diabetischen Sekundärkomplikationen (siehe hierzu auch Kap. 2.4) sind die erreichten Langzeitergebnisse nach SPK-Transplantation von besonderem Interesse. Diesbezüglich durchgeführte prospektive Studien [18], [20], [65], [53], konnten nachweisen, dass die erreichten Normwerte für Nüchternblutglucose und HbA<sub>1c</sub> sowie normaler Glucosetoleranz in nahezu allen erfolgreich transplantierten Patienten bis zu dem maximal beobachteten Zeitraum von 20 Jahren mehr oder weniger unverändert geblieben sind. Bezüglich des Langzeitverlaufes bei Patienten mit IGT bereits kurz nach Transplantation konnte Pfeffer et al [59] eine im Vergleich zu Patienten mit NGT kürzere nicht insulinpflichtige Zeit nachweisen. Bei einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 13,3 Jahren betrug die postoperative nicht insulinpflichtige Zeit bei der NGT Gruppe  $11,8 \pm 0,3$  Jahre und bei der IGT Gruppe  $8,2 \pm 1,2$  Jahre. Hinsichtlich der Patientenüberlebensrate nach Transplantation zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt spiegeln die einzelnen Studien, einschließlich der hier vorliegenden Studie (vgl. hierzu auch [Abb. 13-18]), jedoch eine stabile endogene Funktion des Pankreas nach SPK Transplantation über einen langen Zeitraum von bis zu maximal beobachteten 18 Jahren [67] wieder.

Es fällt insgesamt ein geringfügiger Anstieg des HbA<sub>1c</sub>-Wertes, bei weitestgehend konstanten Werten für Nüchternblutglucose, Assimilationskoeffizient und  $AUC_{Ins\ 1.Phase}$  auf. Mit Ausnahme von einem Patienten (Nr.3) liegen diese Werte jedoch nach wie vor noch im

vorgegebenen Normbereich und spiegeln im Zusammenhang mit den weiteren genannten Stoffwechselfparametern gesehen eine stabile Funktion des Pankreas auch mehrere Jahre nach Transplantation wieder. Die Anzahl der Transplantatempfänger, deren Assimilationskoeffizient sich im Laufe der Jahre verschlechterte, ist lediglich bei 2 Patienten (Nr. 3, 10) zu beobachten, wobei hiervon 1 Patient (Nr. 3) bereits während des beobachteten Zeitraumes von 8 Jahren erneut insulinpflichtig wurde. Bei dem zweiten Patienten lag zum Zeitpunkt der letzten beobachteten Testdurchführung (5 Jahre nach Transplantation) noch keine Insulinpflichtigkeit vor.

### **6.5 Zuverlässiges Verfahren: IVGTT versus OGTT**

Sowohl der IVGTT als auch der OGTT sind sehr gängige und zuverlässige Verfahren in der Aufdeckung einer pathologischen Glucosetoleranz.

Das Verfahren der OGTT hat den großen Vorteil der wesentlich einfacheren, praktikableren und kostengünstigeren Durchführung. Zudem entspricht die orale Glucoseaufnahme unter OGTT dem physiologischen Muster. Dieses ist von entscheidender Bedeutung, da es durch die orale Glucoseaufnahme zu einer Freisetzung von gastrointestinalen Peptidhormonen (Gastric Inhibitory Polypeptide (GIP) und Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)) kommt, welche eine insulinotrope Wirkung besitzen [47], [70]. Dieser sogenannte Inkretineffekt induziert eine, im Vergleich zu der venösen Gabe, deutlich höhere und schnellere Insulinausschüttung. Allerdings sei in diesem Zusammenhang auch darauf hinzuweisen, dass bei der Durchführung des OGTT im Vergleich zu der intravenösen Gabe unter des IVGTT eine geringfügig größere Menge Glucose verabreicht wird, wodurch ebenfalls eine entsprechend höhere reaktive Insulinausschüttung ausgelöst wird

Bei beiden Testverfahren wird das Vorliegen einer IGT als eindeutiger Hinweis bewertet, dass die entsprechenden Patienten das Risiko bergen, langfristig erneut eine diabetische Stoffwechsellaage zu entwickeln [59]. Dennoch scheint der IVGTT bezüglich der frühzeitigen Aufdeckung einer sich entwickelnden pathologischen Glucosetoleranz das sensiblere Verfahren zu sein, wie die hier dargelegten Ergebnisse des Vergleichs der einzelnen Glucosebelastungen an gleichen Individuen zeigen, vgl. hierzu [Tab. 4]. Bei den Ergebnissen, die widersprüchliche Einteilungen hinsichtlich des Grades der Glucosetoleranz ergaben, zeigte sich ein eindeutiges Übergewicht der Konstellation NGT im OGTT jedoch IGT im IVGTT (Nur 3 von insgesamt 15 widersprüchlichen Gruppeneinteilungen zeigten das umgekehrte Verhältnis). Diese deutliche Diskrepanz kann möglicherweise damit erklärt werden, dass es bei nahezu allen Patienten im Rahmen der autonomen diabetischen Neuropathie zu der Entstehung einer Gastroparese kommt [19], [48]. Damit kann es „fälschlicherweise“ zu einer günstigeren Glukoseverwertung kommen, da pro Zeiteinheit weniger Glucose resorbiert und metabolisiert werden muss. Durch die intravenöse Glucoseverabreichung- obgleich unphysiologischer - wird dieser Effekt umgangen und unbeeinflusst von gastrointestinalen Störungen die tatsächliche glucose-induzierte Insulinsekretion gemessen. Damit wird aber auch der günstige Effekt einer intestinalen

Modifikation der Insulinsekretion durch z.B. GLP-1 ausgeschaltet. Zudem bestätigen weitere Studien die Bestimmung der AIR<sub>gluc</sub> (acute insulin response to intravenous glucose) ebenfalls als empfindlichen Marker für eine gestörte  $\beta$ -Zell-Antwort [8], [53], [67], [65]. Insbesondere Robertson [65] konnte bereits eine Verschlechterung des AIR<sub>gluc</sub> bei noch unauffälligem HbA<sub>1c</sub>-Werten bei Transplantierten nachweisen.

Auch die Bestimmung des K<sub>G</sub>-Wertes nach IVGTT konnte von Elmer et al [18] als zuverlässige Beurteilung der  $\beta$ -Zell-Funktion nachgewiesen werden. Ein Abfall des K<sub>G</sub>-Wertes von  $\geq 20\%$  gegenüber eines vorherigen Testes konnte eindeutig als beginnende Abstoßungsreaktion oder als schwerere Insulinresistenz gewertet werden.

## 7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Funktion des Pankreastransplantates nach SPK bei Menschen mit langzeitigem Typ 1 Diabetes vor und während verschiedener Glucosebelastungsteste untersucht.

Von insgesamt 119 Patienten konnten intravenöse und bei 170 Transplantierten orale Glucosebelastungen durchgeführt werden. Bei einer Gruppe von 49 Patienten war es möglich, dass diese beiden Tests innerhalb eines kurzen Zeitraumes durchgeführt werden konnten. Dies ermöglichte Korrelationen und Evaluationen beider Teste zu berechnen.

Neben der Darstellung der Stoffwechselfparameter wie Hb<sub>A1c</sub> Wert, Nüchtern-Blutglucose etc. wurden die Konzentrationen von Insulin, Blutglucose und C-Peptid unter der Glucosegabe im Verlauf beschrieben und graphisch dargestellt. Bei 17 Patienten konnte eine prospektive Analyse bis 15 Jahre nach Transplantation durchgeführt werden.

### 7.1 Ergebnisse Verlauf IVGTT

Die Durchschnittswerte für Hb<sub>A1c</sub> und Nüchtern-Blutglucose aller durchgeführten Tests der Gruppe der insgesamt 119 Patienten liegen nach Transplantation im guten Normbereich (Nüchternblutglucose  $84,34 \pm 1,49$  mg/dl, Hb<sub>A1c</sub>  $4,79 \pm 0,06$  %). Nach Einteilung des Kollektivs anhand des Assimilationskoeffizienten ergibt sich folgende Aufteilung:

$K_G > 1,1$  %/min (= Ass.koeff. Grad 1, normale Glucosetoleranz): 74 Patienten (= 62,18 %)

$K_G 0,9-1,1$  %/min (= Ass.koeff. Grad 2, eingeschränkte Glucosetoleranz): 22 (=18,49 %)

$K_G < 0,9$  %/min (= Ass.koeff. Grad 3, diabetische Glucosetoleranz): 23 (=19,33 %)

Auffallend ist in allen 3 Gruppen eine erhöhte Nüchtern-Insulinkonzentration (Durchschnittswert 19,16 mU/l) sowie eine deutliche Hyperinsulinämie der NGT Gruppe. Während das physiologische Bild der 2 Phasen Insulinausschüttung in der Gruppe NGT deutlich zu erkennen ist, kommt es in den Gruppen IGT und insbesondere der Gruppe PGT zunehmend zu einer monophasischen, reduzierten und deutlich verzögerten Insulinsekretion.

### 7.2 Ergebnisse Verlauf OGTT

Die Durchschnittswerte für Hb<sub>A1c</sub> und Nüchtern-Glucose aller durchgeführten OGTTs an insgesamt 170 Individuen liegen ebenfalls im guten Normbereich (Nüchtern Glucose  $82,5 \pm 0,96$  mg/dl, Hb<sub>A1c</sub>  $4,67 \pm 0,06$  %). Wird die untersuchte Gruppe anhand des Wertes Blutglucose<sub>120 Min.</sub> in die verschiedenen Glucosetoleranzen eingeteilt, ergibt sich folgendes Verhältnis :

Normale Glucosetoleranz NGT (Blutglucose<sub>120 Min.</sub> <120 mg/dl): 106 Patienten (62,34%)

Eingeschränkte Glucosetoleranz IGT (Blutglucose<sub>120 Min.</sub> 120-180 mg/dl): 47 Patienten (27,65%)

Pathologische Glucosetoleranz PGT (Blutglucose<sub>120 Min.</sub> > 180 mg/dl): 17 Patienten (10%)

Auch in diesem Kollektiv zeigt sich eine erhöhte Nüchtern-Insulinkonzentration (Durchschnittswert 20,19 mU/l). Wie auch unter dem IVGTT zeichnen sich die Gruppen IGT und PGT durch eine zunehmend verzögerte und reduzierte Insulinsekretion aus. Ebenfalls deutlich erkennbar ist eine auffallende Hyperinsulämie in der NGT Gruppe.

### **7.3 IVGTT versus OGTT**

Bei 49 Patienten wurden innerhalb von 8 Tagen beide Tests durchgeführt. Somit konnte eine Aussage gewonnen werden, inwieweit die 2 unterschiedlichen Verfahren zu übereinstimmenden Ergebnissen kommen. In 69,4% der Fälle zeigten beide Tests den gleichen Grad der Glucosetoleranz (die Einteilung erfolgte bei dem IVGTT anhand des Assimilationskoeffizienten und bei dem OGTT anhand des Wertes für Blutglucose<sub>120 Min.</sub>). Bezüglich der Individuen, bei denen es zu widersprüchlichen Glucosetoleranzeinteilung kam, fällt auf, dass 12 der Patienten eine NGT im OGTT, jedoch eine IGT im IGTT aufweisen, und bei nur 3 Patienten das umgekehrte widersprüchliche Ergebnis beobachtet werden konnte. Von den genannten 12 Patienten zeigten 6 Patienten dann in weiteren durchgeführten OGTTs ebenfalls zunehmend schlechtere Ergebnisse bezüglich des Wertes Blutglucose<sub>120 Minuten</sub>.

### **7.4 Langzeitergebnisse für den IVGTT und OGTT**

Bei einer Gruppe von 17 Patienten konnte der Glucosemetabolismus mittels der beiden Testverfahren und der Bestimmung von Nüchtern-Blutglucose und HbA<sub>1c</sub> im Langzeitverlauf nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation dargestellt werden. Der maximale Beobachtungszeitraum betrug bei dem IVGTT 9 und bei dem OGTT 15 Jahre.

Insgesamt zeigen sich sehr zufriedenstellende Werte für Nüchternblutglucose und HbA<sub>1c</sub> nach Transplantation (Durchschnittswert aller erfolgten Messungen von bis zu 15 Jahren: Nüchternblutglucose 82,57 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> Wert 5,02%).

Hinsichtlich der Nüchtern-Blutglucose und des HbA<sub>1c</sub> Wertes liegt zwar tendenziell eine geringe Zunahme über den Verlauf der Jahre vor, insgesamt bleiben diese Parameter jedoch über den Beobachtungszeitraum von bis zu 15 Jahren stabil und überschreiten nur in wenigen Ausnahmefällen die vorgegebenen Normwerte. Auch unter den Glucosebelastungstests zeigen sich in dem genannten Zeitrahmen sehr zufriedenstellende Ergebnisse für den Assimilationskoeffizienten  $K_G$  bzw. der Blutglucose<sub>120 Minuten</sub> sowie den Werten  $AUC_{\text{Insulin } 1. \text{ Phase}}$  bzw.  $AUC_{\text{Insulin}}$ . Von den 17 untersuchten Patienten kam es lediglich bei 2 Personen zu einer Verschlechterung der Glucosetoleranz nach Transplantation. Bei allen anderen konnte der erreichte Glucosetoleranzgrad NGT über die Jahre beibehalten - bzw. in 2 Fällen nach einigen Jahren erreicht werden.

## 8. Schlußfolgerung

Nach erfolgreicher Transplantation sind die Patienten - bis auf einzelne mit Komplikationen behaftete Ausnahmen- nicht weiter insulinpflichtig und es kommt zu einer Normalisierung des Glucosestoffwechsels.

Aufgrund der Ergebnisse dieser und verschiedener weiteren bereits erwähnten vergleichbaren Studien kann die Pankreas-Nieren-Transplantation somit als eine wertvolle, zumeist lebensverlängernde Therapieoption bei Typ-1-Diabetes Mellitus angesehen werden. Dies wird besonders unter der Tatsache deutlich, dass die 5-Jahres Überlebensrate niereninsuffizienter Typ-1-Diabetiker unter Dialysetherapie nur 30 % beträgt [14].

Die erzielten Ergebnisse bezüglich der Normalisierung des Glucosestoffwechsels sind auch im Langzeitverlauf sehr überzeugend, und die Komplikationsrate bzw. die durchschnittliche Patientenüberlebensrate konnten allein in den letzten 10 Jahren enorm verbessert werden. Zudem ist der Gewinn an Lebensqualität für die über Jahre chronisch erkrankten Patienten von unschätzbarem Wert [62].

Trotz allem sollte das Risiko dieses Eingriffes mit all seinen Komplikationsgefahren, insbesondere der immunsuppressiven Therapie, nicht unterschätzt und genau abgewogen werden, für welchen Patienten diese Therapieform tatsächlich in Frage kommt. In diesem Zusammenhang sei zu erwähnen, dass für den Erfolg der Transplantation die Wahl des Zeitpunktes von großer Bedeutung ist und eine komplexe Entscheidungsfindung beinhaltet. Das Ausmaß bereits vorliegender neurovaskulärer Sekundärkomplikationen sollte noch nicht zu weit fortgeschritten sein. Des weiteren gibt es Hinweise, dass sich die durchschnittliche Länge der Dauer der Dialysetherapie vor Transplantation entsprechend positiv oder negativ auf den Erfolg nach der Transplantation auswirkt. Wie bereits erwähnt, gehen in Nordamerika immer mehr Zentren dazu über, bereits vor Eintritt der Dialysepflichtigkeit eine simultane Pankreas-Nieren-Transplantation durchzuführen [72].

Unter der Gewährleistung einer sorgfältigen Auswahl der in Frage kommenden Patienten sollte die SPK-Transplantation als eine immer häufiger in Betracht zu ziehende Therapieoption angesehen und angeboten werden.

Bei den lebenslang erforderlichen postoperativen Nachuntersuchungen sollte die Durchführung regelmäßiger Glucosebelastungstests garantiert sein. Sie stellen einen zentralen Punkt in der frühzeitigen Entdeckung einer sich entwickelnden Organdysfunktion, zum Beispiel im Rahmen einer Immunabstoßungsreaktion, dar. Mit Hilfe der Tests ist es möglich, bei Patienten, die unter Normalbedingungen im Normbereich liegende Werte für Nüchtern Blutglucose und HbA<sub>1c</sub> aufweisen, bereits eine eingeschränkte Glucosetoleranz unter Belastung aufzudecken. Nur so kann der rechtzeitig erforderliche medikamentöse Therapieversuch eingeleitet und eine Organverschlechterung somit eventuell vermieden werden.

## 9. Literaturverzeichnis

- [1] Abendroth D, Schmand J, Landgraf R, Illner WD, Land W  
Diabetic microangiopathy in type 1 Solitary kidney transplantation after succesful pancreatic and kidney or (insulin independent) diabetic patients  
*Diabetologia* 1991; 3 (Suppl 1) : 131-134
- [2] Alberti KG, Zimmet PZ  
Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation  
*Diab Med.* 1998; 15: 539-553
- [3] Blackman JD, Polonsky KS, Jaspan JB, Sturis J, Van Cauter E., Thistlethwaite JR  
Insulin secretory profiles and C-peptide clearance kinetics at 6 months and 2 year after kidney-pancreas transplantation  
*Diabetes* 1992; 41: 1346-1354
- [4] Bolinder J, Tyden G, Tibell A, Groth CG, Ostmann J  
Long-term metabolic control after pancreas transplantation with enteric exocrine diversion  
*Diabetologia* 1991;34 (Suppl.): 76-80
- [5] Borch-Johnson, K , Deckert T  
Complications of diabetes: The changing scene. In: Albert, K.G.M.M., R.A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet (eds.): *International Textbook of Diabetes* 1992; 1: 1213-1224
- [6] Burke GW, Ciancio G, Cirocco R, Markou M, Olson L, Contreras N, Roth D et al  
Microangiopathy in kidney and simultaneous pancreas/ kidney recipients treated with tacrolimus: evidence of endothelin and cytokine involvement  
*Transplantation* 1999; 68: 1336-1342
- [7] Christansen E, Andersen HB, Rasmussen K, Christensen, Olgaard, Kirkegaard et al  
Pancreatic beta- cell function and glucose metabolism in human segmental pancreas and kidney transplantation  
*Am J Physiol* 1993; 264: 441-449
- [8] Christiansen Erik, MD  
Metabolic consequences of successful simultaneous pancreas-kidney transplantation in humans  
*Diabetes Review* 1999; 7: 187-216
- [9] Christiansen, Tibell, Volund, Holst, Rasmussen, Schäfer, Madsbad  
Metabolism of Oral Glucose in Pancreas Transplant Recipients with Normal and Impaired Glucose Tolerance  
*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82: 2299-2307

- [10] Cook, Sollinger, Warner, Kamps, Belzer  
Pancreaticocystostomy: An alternative method for exocrine drainage of segmental pancreatic allografts  
*Transplantation* 1983; 35: 634-636
- [11] Daryl A Cottrell  
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  
*Journal of Endocrinology and Metabolism* 1996; 81: 3513-1519
- [12] Del Pizzo, Jacobs, Bartlett, Sklar  
Urological complications of bladder-drained pancreatic allografts  
*British Journal of Urology* 1998; 81:543-547
- [13] Dieterle C, Landgraf R  
Indikationen zur Pankreastransplantation  
*TransplantLinc* 1.2001; 3-12
- [14] Drognitz O, Hopt UT  
Aktueller Stand der Pankreastransplantation: Indikation, operative Technik, Immunsuppression, Komplikationen und Ergebnisse  
*Zentralblatt Chirurgie* 2003; 128: 821-830
- [15] Drognitz O, Benz S, Pfeffer F, Fischer C, Makowiec F, Scharek W, Hopt UT  
Long-term follow-up of 78 simultaneous pancreas-kidney transplants at a single-center institution in Europe  
*Transplantation* 2004; 78: 1802-1808
- [16] Drognitz O, Woeste G, Pfeffer F, Becker HD; Schareck W, Hopt UT  
Long-term survival after simultaneous pancreas-kidney transplantation.  
*Aus: Hartel W (ed) Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Kongressband 1999: 1141-1143*
- [17] Eberl N, Piehlmeier W, Dachauer S, Konig A, Land W, Landgraf R  
Blood flow in the skin of type 1 diabetic patients before and after combined pancreas/kidney transplantation  
*Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21: 525-532
- [18] Elmer, Hughes, Hathaway, Shokouh- Amiri, Gaber, Nymann, Gaber Osama  
Use of glucose disappearance rates to monitor  $\beta$ -cell function of pancreas allografts  
*Transplant Proc* 1995; 27: 2985-2986
- [19] Farrell FJ, Keeffe EB  
Diabetic gastroparesis  
*Dig Dis.* 1995; 13: 291-300
- [20] Fernandez Balsells, Esmatjes E, Ricart M, Casamitjana R et al  
Successful pancreas and kidney transplantation: a view of metabolic control  
*Clinical Transplantation* 1998; 12: 582-587

- [21] Fioretto P, Steffens MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M  
Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation  
*N Eng J Med.* 1998; 9: 69-75
- [22] Foger B, Koenigsrainer A, Palos G, Ritsch A, Trobinger G et al  
Effects of pancreas transplantation on distribution and composition of plasma lipoproteins  
*Meatabolism* 1996; 45: 856-861
- [23] Gaber AO, Shokouh- Amiri H., Grewal HP, Britt LG  
A technique for portal pancreatic transplantation with enteric drainage  
*Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 417-419
- [24] Gfesser M, Nusser J, Müller-Felber W, Landgraf R, Abendroth D, Land W  
Cross-sectional study of peripheral microcirculation in diabetic patients with kidney transplantation. Influence of pancreatic and kidney transplantation  
*Acta Diabetol.* 1993; 30: 79-84
- [25] Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R et al  
Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland  
*Evidenzbasierte Leitlinie, 1.Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2000; 1-12, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de*
- [26] Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, W Rathmann, Rosenbauer J  
Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland  
*www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien*  
*Herausgeber: W.A. Scherrbaum, W. Kiess*
- [27] Gruessner AC  
Sutherland DE  
Pancreas transplant outcomes for Unites States and non US cases as reported to United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004  
*Clinical Transplant* 2005; 433-455
- [28] Gruessner AC  
Sutherland DE  
Analysis of Unites States (US) and non US pancreas transplants reported to the United network for organ sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as October 2001  
*Clinical Transpslant* 2001; 41-72
- [29] Hopt UT  
Wandel der Technik bei der Pankreastransplantation  
*Zentralblatt für Chirurgie* 2001; 126 (Suppl 1): 46-49
- [30] Hopt UT, Drognitz O  
Pancreas organ transplantation  
Short and long-term results in terms of diabetes control  
*Langenbeck´s Arch Surg* 2000; 385: 379-389

- [31] Hughes TA, Gaber AO, Amiri HS, Wang X, Elmer DS, Winsett RP et al Lipoprotein composition in insulin-dependent diabetes mellitus with chronic renal failure: effect of kidney and pancreas transplantation  
*Metabolism* 1994; 43: 333-347
- [32] Johansson BL, Kernell A, Sjöberg S, Wahren J. Influence of combined C-peptide and insulin administration on renal function and metabolic control in diabetes type 1  
*J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Oct; 77: 976-981
- [33] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova et al The incidence of type 1 diabetes worldwide: The analysis of the WHO DiaMond data from 50 countries  
*Diabetes Care* 2000; 23: 1516-1526
- [34] Karvonen M, Toumilehto J, Podar T Epidemiology of type 1 diabetes  
*Textbook of diabetes, third edition 2003; Vol.1, Chapter 5: 1-14*
- [35] Katz H, Homan M, Velosa J, Robertson Paul, Rizza R Effects of pancreas transplantation on postprandial glucose metabolism  
*The New England Journal of Medicine* 1991; 31: 1278-1283
- [36] Kelly WD, Lillehei RL, Merkel FK Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy  
*Surgery* 1967; 61:827-837
- [37] Kendall DM, Rooney DP, Smets YF, Salazar Bolding L, Robertson RP Pancreas transplantation restores epinephrine response and symptom recognition during hypoglycemia in patients with long-standing type I diabetes and autonomic neuropathy  
*Diabetes* 1997; 46: 249-257
- [38] King H, Aubert RE, Hermann WH Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections  
*Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431
- [39] Krolewski, A, Warram J, Rand L, Kahn CR Epidemiologic approach to the etiology of type 1 diabetes mellitus and its complications.  
*New Engl.J.Med.* 1987; 317: 1390-1398
- [40] Land W, Landgraf R, Illner WD et al Clinical pancreatic transplanation using the prolamine duct occlusion technique – the Munich experience  
*Transplant Proc* 1987; 19: 75

- [41] Landgraf R Impact of pancreas transplantation on diabetic secondary complications and quality of life  
*Diabetologia* 1996; 39: 1415-1424
- [42] Landgraf R, Land W Pankreastransplantation  
*Aus : Diabetologie in Klinik und Praxis, 2003; 5. Auflage, Kapitel 14: 290-297*
- [43] Landgraf R, Nusser J, Riepl R, Fiedler F, Illner W, Abendroth D, Land W Metabolic and hormonal studies of type I (insulin dependent) diabetic patients after successful pancreas and kidney transplantation  
*Diabetologia* 1991; 34 (suppl 1): 61-67
- [44] Larsen JL Pancreas Transplantation: Indications and Consequences  
*Endocrine Reviews* 2004; 25 (6): 919-946
- [45] Matte, Fery, Lankoande, Schinohoritis, Pauw Insulin secretion and glucose tolerance evolution in kidney –pancreas graft  
*Transplantation Proceedings* 1995; 27: 3073-3074
- [46] Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU Einführung in die Biochemie und Pathophysiologie des Stoffwechsels  
*Aus: Diabetologie in Klinik und Praxis, 2003; 5. Auflage, Kapitel 1: 14-32*
- [47] Meier Juras J Das Inkretin-Konzept beim Typ-2-Diabetes: Von der Grundlagenforschung zum Therapieprinzip  
*Diabetes und Stoffwechsel*, 20. Nov. 2004; Sonderdruck, 13:303-316
- [48] Mjornheim AC, Finizia C, Blohme G, Attvall S, Lundell L, Ruth M Gastrointestinal symptoms in type 1 diabetic patients, as compared to a general population. A questionnaire-based study  
*Digestion* 2003; 68 (2-3): 102-108
- [49] Mühlhauser I, Overmann H, Bender R et al Social status and the quality of care for adult people with Type 1 diabetes – a population-based study  
*Diabetologia* 1998; 41: 1139-1150
- [50] Müller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J et al Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation  
*Diabetes* 1993; 42: 1482-1485
- [51] Nankivell, Chapman, Bovington, O'Connell, Allen Glucose homeostasis standards for pancreas transplantation  
*Clinical Transplantation* 1998; 12: 434-438

- [52] Nghiem DD, Corry RJ      Technique of simultaneous renal pancreatoduodenal transplantation with urinary drainage of pancreatic secretion  
*Am J Surg* 1987; 153: 405-406
- [53] Osei K, Cottrell D, Henry M, Tesi R, Ferguson R, Orisio T      Minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated disposal in Type I (insulin dependent) diabetic pancreas allograft recipients  
*Diabetologia* 1992; 35: 676-680
- [54] Osei K, Mitchell L, D'Orisio, Tesi R, Sommer B, Ferguson M      Physiological and Pharmacological Stimulation of Pancreatic Islet Hormone Secretion in Type I Diabetic Pancreas Allograft Recipients  
*Diabetes* 1990; 39: 1235-1242
- [55] Pai RP, Mitchell P, Chow VC, Chapman JR et al      Posttransplant cataract: lessons from kidney-pancreas transplantation  
*Transplantation* 2000; 27(69): 1108-1114
- [56] Petruzzo P, Laville M, Badet L, Lefrancois N, et al      Effect of venous drainage site on insulin action after simultaneous pancreas-kidney transplantation  
*Transplantation* 2004;27;(12): 1875-1879
- [57] Petruzzo P, Laville M, Badet L, Lefrancois N, et al      Metabolic consequences of pancreatic systemic or portal venous drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation  
*Diab Med.* 2006; 6: 654-659
- [58] Pfeffer F, Nauck MA; Erb M, Benz S, Hopt UT      Absence of severe hyperinsulinemia after pancreas/kidney transplantation with peripheral venous drainage  
*Transplantation proceedings* 1997; 29(1-2):645-646
- [59] Pfeffer, Nauck MA, Benz S, Gwodzinski, Zink, Büsing, Becker, Hopt      Determinants of a normal (versus impaired) oral glucose tolerance after combined pancreas-kidney transplantation in IDDM patients  
*Diabetologia* 1996; 39: 462-468
- [60] Pfeffer, Nauck, Benz, Adam, Gwodziniski, Büsing, Becker, Hopt      Factors Affecting Oral Glucose Tolerance After Pancreas- Kidney Transplantation  
*Transplant Proc* 1995; 27: 3078-3079
- [61] Pfeffer, Nauck, Drognitz, Benz, von Droschuetz, Hopt      Postoperative Oral Glucose Tolerance and Stimulated Insulin Secretion: A Predictor of Endocrine Graft Function more than 10 Years after Pancreas-Kidney Transplantation  
*Transplantation* 2003; 76: 1427-1431

- [62] Pihlmeier W, Bullinger M, Nusser J, König A, Illner WD; Abendroth D, Land W, Landgraf R      Quality of Live in Diabetic Patients Prior to or After Pancreas Transplantation in Relation to Organ Function  
*Transplantation Proceedings 1992; 24: 871-873*
- [63] Pozzessere, Rossi, Gabriele, Cipriani et al      Early Improvement of Unstable Diabetic Retinopathy After Solitary Pancreas Transplantation  
*Diabetes Care 2002; 25 (12): 2358-2359*
- [64] Ritz E, Lippert J, Keller C      A rapid rise in the number of type-2 diabetics in kidney failure. Nut just a problem of nephrologists  
*Dtsch Med Wochenschr 1996; 11 (12): 779-784*
- [65] Robertson R Paul      Consequences on beta-cell function and reserve after long-term Pancreas Transplantation  
*Diabetes 2004; 53: 633-644.*
- [66] Robertson R Paul      AIR<sub>arg</sub> and AIR<sub>gluc</sub> as predictors of insulin secretory reserve  
*Transplantation Proceedings 2004; 36, Issue 4: 1040-1041*
- [67] Robertson R Paul, Sutherland David ER, Lanz Karla J      Normoglycemia and preserved insulin secretory reserve in diabetic patients 10-18 Years after pancreas transplantation  
*Diabetes 1999; 48: 1737-1740*
- [68] Rodriguez BL, D'Ágostino R, Abbott RD et al      Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects  
*Stroke 2002; 33: 230-236*
- [69] Rosenbauer J, Icks A, Schmitter D, Giani G      Incidence of childhood Type I diabetes mellitus is increasing at all ages in Germany.  
*Diabetologia 2002; 45: 457-458*
- [70] Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, Schafer T, Wank U, Arnold R, Goke B      Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans  
*J Clin Invest 1996; , (9): 92-103*
- [71] Solders G, Tyden G, Persson A, Groth CG      Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow- up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation  
*Diabetes 1992; 41: 946-951*
- [72] Solinger HW, Odorico Js, Knechtle, Alessandro, Kalayoglu, Pirsch      Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants  
*Ann. Surg. 1998; 228: 284-296*
- [73] The DCCT Research Group      The effect of intensive treatment of diabetes on

- the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus  
*New. Eng. J. Med.* 1993; 32: 977-986
- [74] von Ferber L, Köster I, Hauner H Costs of treatment of hyperglycemia in patients with diabetes mellitus. The impact of age, type of therapy and complications: results of the German CoDiM study  
*Med Klin (Munich)* 2006; 15; (5): 384-393
- [75] Wilczek HE, Jarenko G, Tyden G, Groth CG Evolution of diabetic nephropathy in kidney grafts. Evidence that a simultaneously transplanted pancreas exerts a protective effect  
*Transplantation* 1995; 15 (59): 51-57
- [76] Woeste G, Wullstein C, Pridohl O et al Incidence of minor and major amputations after pancreas/ kidney transplantation  
*Transpl Int.* 2003; 16: 128-132
- [77] Young BA, Marsh CL, Alpers CE, Davis CL Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy / haemolytic uremic syndrome following kidney and kidney-pancreas transplantation  
*Am J Kidney Dis* 1996; 28: 561-571
- [78] Ziegler AG, Hummel M, Scherbaum WA Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-1- Diabetes  
*Aus: Diabetologie in Klinik und Praxis* 2003, 5. Auflage, Kapitel 3: 53-61



---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Anke Löffler  
Geboren: 15.März 1973 in Winterberg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

### Schulbildung:

1983-1992 Geschwister Scholl Gymnasium Winterberg  
06/1992 Allgemeine Hochschulreife

### Berufsausbildung:

07/1992-12/1992 Pflegehilfskraft, Fachklinik für Geriatrie, Olsberg  
04/1993-04/1995 Ausbildung zur Physiotherapeutin, Universitätsklinikum Mannheim  
05/1995-04/1996 Tätigkeit als Physiotherapeutin, Neurologische Klinik, Heidelberg

### Hochschulausbildung:

04/1996-09/2001 Medizinstudium an der Rheinisch-Westfälisch-Technischen Hochschule Aachen (RWTH)  
10/2001-09/2002 Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilian-Universität München (LMU)  
01/09/2004 Approbationserteilung

### Berufstätigkeit:

03/2003-08/2004 Ärztin im Praktikum, Gastroenterologische Abteilung,  
Kreisklinik Fürstentfeldbruck  
03/-12/2005 Praktikum und Angestelltenverhältnis als „Locum“, Department of  
General Medicine, George Eliot Hospital, Dr. Wood, Nuneaton, Großbritannien  
seit 01/2008 Assistenzärztin, Gastroenterologische Abteilung,  
Herr Prof. Dr. med. Eissele, Kreisklinik Fürstentfeldbruck